

アフラトキシン産生阻害物質  
アフラスタチン A の全合成研究

Synthetic Studies on Aflastatin A,  
an Inhibitor of Aflatoxin Production

2019 年 2 月

村越 爽人

Sawato MURAKOSHI

アフラトキシン産生阻害物質  
アフラスタチン A の全合成研究

Synthetic Studies on Aflastatin A,  
an Inhibitor of Aflatoxin Production

2019 年 2 月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科  
応用化学専攻 有機合成化学研究

村越 爽人

Sawato MURAKOSHI



## 目次

略語表	1
序文	3
第1章 序論	
1.1 発癌性物質アフラトキシン	4
1.2 アフラトキシン産生阻害物質	5
1.3 アフラスタチン A の構造決定	6
1.4 他研究室のアフラスタチン A の合成研究	8
1.5 アフラスタチン A の合成研究	18
第2章 ポリオール骨格を有する C22-C48 位セグメントの合成	
2.1 逆合成解析	20
2.2 C31-C48 位セグメントの合成	20
2.3 連続ポリオール型アルドール反応の開発による C27-C48 セグメントの合成	26
2.4 ポリオール骨格を有する C22-C48 位セグメントの合成	33
2.5 C22-C48 位セグメントの合成スキーム	38
第3章 プロピオネート骨格を有するアフラスタチン A の C3-C21 位セグメントの合成	
3.1 合成戦略	41
3.2 連続デオキシプロピオネート骨格の構築	44
3.3 連続プロピオネート骨格の構築	45
3.4 C3-C21 位セグメントの合成	52
3.5 C3-C21 位セグメントの合成スキーム	56
第4章 アフラスタチン A の全合成研究	
4.1 C3-C21 位セグメント及び C22-C48 位セグメントのカップリング反応	59
4.2 テトラミン酸骨格の合成	65
第5章 総括	67
第6章 実験の部	68

参考文献	138
謝辭	141
研究業績	142

## 略語表

Ac = acetyl  
AIBN = azobisisobutyronitrile  
aq = aqueous  
Bn = benzyl  
Bu = butyl  
*c* = cyclo  
COSY = correlation spectroscopy  
DCC = dicyclohexylcarbodiimide  
DDQ = 2,3-dichloro-5,4-dicyanobenzoquinone  
DEAD = diethyl azodicarboxylate  
DIBAL- H = diisobutylaluminium hydride  
DIP = diisopionocampheylborane  
DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine  
DMF = *N,N*-dimethylformamide  
DMP = Dess-Martin periodinane  
DMSO = dimethylsulfoxide  
Et = ethyl  
g = gram(s)  
Hex = hexyl  
HMBC = heteronuclear multiple bond correlation  
*i* = iso  
IBX = *ortho*-iodoxybenzoic acid  
IC<sub>50</sub> = inhibitory concentration 50  
*J* = coupling constant  
*J*-BCA = *J* based configuration analysis  
KHMDS = potassium bis(trimethylsilylamide)  
LD<sub>50</sub> = lethal dose 50  
LiHMDS = lithium bis(trimethylsilylamide)  
M = molar  
*m*-CPBA = *meta*-chloroperoxybenzoic acid  
Me = methyl  
MPA =  $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl  
*n* = normal  
NMR = nuclear magnetic resonance  
nOe = nuclear Overhauser effect

Ph = phenyl  
PMB = *para*-methoxybenzyl  
PMP = *para*-methoxyphenyl  
PMP = 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine  
ppb = parts per billion  
ppm = parts per million  
PPTS = pyridinium *para*-toluenesulfonate  
Pr = propyl  
Py = pyridine  
*t* or *tert* = tertiary  
TBAF = tetrabutylammonium fluoride  
TBS = *tert*-butyldimethylsilyl  
TES = triethylsilyl  
Tf = trifluoromethanesulfonyl  
TFA = trifluoroacetic acid  
THF = tetrahydrofuran  
TIPS = triisopropylsilyl  
TMS = trimethylsilyl  
Ts = *para*-toluenesulfonyl

## 序文

カビ毒(マイコトキシン)の農作物汚染は、現在でも深刻な健康被害と経済損失をもたらしている。マイコトキシンの中でも特に注意を要するアフラトキシンは、非常に強い発癌性を示し、経済損失はアジア・アフリカ地方のみでも年間 1000 億円以上に上り、年間 15 万人以上が、アフラトキシンが原因で肝臓がんを発症していると推計されている。しかし、この災害とも言うべきアフラトキシンの農作物汚染に対する決定的な防除策は存在していない。熱帯化の進む我が国においては、アフラトキシン汚染の被害が増加することが予測され、対応策の開発が急がれる。アフラスタチン A は、このアフラトキシンの生産に対して強い阻害活性を有している。また細胞毒性も低いことから農薬としての応用が期待されている。

特徴的かつ重要な生物活性に加え、アフラスタチン A はユニークな構造を有している。アフラスタチン A は 29 の不斉炭素原子及びデオキシプロピオネートやポリプロピオネート、ポリオール等の様々な鎖状ポリケチドの構造を有している。天然物化合物の化学合成の研究分野において、立体化学の構築の研究は多岐にわたって行われ続けている。一方で、連続する立体化学の構築は、基質によって異なる挙動を示すため、現在の知見を駆使しても困難を要する。また、一般的にポリケチド骨格の構築は、立体化学の構築、炭素鎖の伸長、官能基の変換が別々に行われるため、多工程を要する。連続するポリケチド骨格の短工程での構築の研究が盛んに行われているが、立体化学のパターンにはまだ制限がある。筆者は、アフラスタチン A の連続する立体化学のパターンを効率的に構築する独自の手法を開発することで、ポリケチド骨格の新規構築手法を提案し、アフラスタチン A の全合成に着手した。

実際に筆者は独自の合成手法を確立することで、様々なポリケチドのパターンの構築を行った。連続ポリオール骨格は、酒石酸由来のケトンと  $\text{SnCl}_2$  及び 12-crown-4 を添加した新規連続ポリオール型アルドール反応の開発により、直接的に構築することに成功した。連続するプロピオネートやデオキシプロピオネート骨格は、当研究室で開発された遠隔不斉誘導反応に続くオレフィンの位置選択的かつ立体選択的酸化、還元反応により効率的に構築することに成功した。本法の開発により、アフラトキシン生産阻害活性物質の構造活性相関研究並びに他のポリケチド骨格の構築への応用に発展することを期待している。

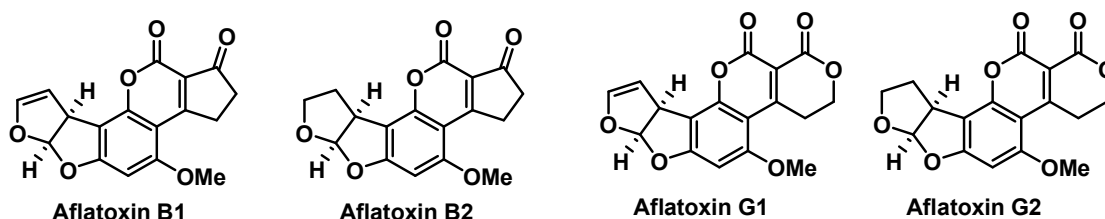


## 第1章 序論

### 1.1 発癌性物質アフラトキシン

マイコトキシンはカビの二次代謝物質の中で毒性を有する副産物の総称であり、マイコトキシンの農作物汚染は健康被害、経済損失の双方において世界的な問題となっている。アフラトキシンはこれらマイコトキシンの中でも、最も高い毒性<sup>1)</sup>を有しており、一般的にも広く知られているカビ毒である(Figure 1-1.)。アフラトキシン類は熱帯、亜熱帯に生息するカビ *Aspergillus flavus* や *Aspergillus parasticus* が生産する二次代謝物質であり、ナッツ類などの穀物に生息することから、ピーナッツ毒として知られている。アフラトキシンは天然化合物の中でも最も高い発癌性を示すことが報告されている。急性中毒は LD<sub>50</sub> 値 0.3 mg/kg(ウサギ)、17.9 mg/kg(ラット)とそれほど高い値は示していない。しかし、慢性中毒は非常に高く、15ppb のアフラトキシンを含む餌をラットに 68～82 週間与えたところ、100%のラットが肝臓がんになる結果が報告されている<sup>1)</sup>。非常に高い発癌性を示すため、穀物に対するアフラトキシン汚染は非常に厳しい規制が各国で施されている。一方で、アフラトキシン汚染に対する有効的な防除策は存在していない。唯一の方法として、アフラトキシン生産遺伝子を欠損している *Aspergillus flavus* や *Aspergillus parsticus* を農作物に散布することで、相対的にアフラトキシンの生産量を減らす方法がアメリカやアフリカで取られている。しかし、アフラトキシン汚染に対する農薬は開発されておらず、現在でも課題となっている。

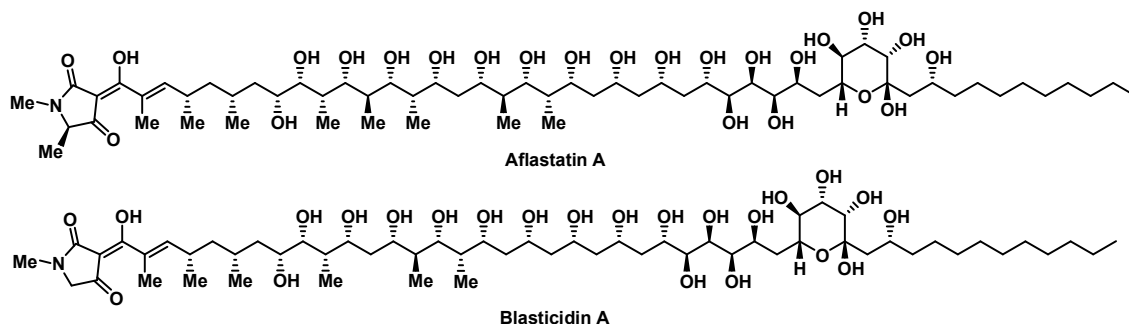
Figure 1-1. Structures of aflatoxins



## 1.2 アフラトキシン産生阻害物質

アフラトキシン産生阻害物質の探索研究は現在精力的に行われており、複数の化合物で生産阻害活性が確認されている<sup>2)</sup>。アフラスタチン A は、アフラトキシン生産阻害活性物質の探索を目的としたスクリーニングにより発見された化合物である<sup>3)</sup>。アフラスタチン A は、1996 年に、作田らによって、神奈川県逗子市の土壌から得られた *Streptomyce* 属 MRI142 菌株より単離された。アフラスタチン A 及び構造が類似しているブラスチシジン A は非常に強い生産阻害活性を示すことが確認されている (Figure 1-2.)。これらの化合物は *Aspergillus parasticus* のアフラトキシン生産を IC<sub>50</sub> 値 0.1 μM 以下の低濃度で強力に阻害することが報告されている<sup>4)</sup>。また、アフラトキシンの生産のみを阻害し、カビに対しては毒性を示さないことから、耐性菌の発現を抑えることができると予想され、農薬としての応用が期待されている。

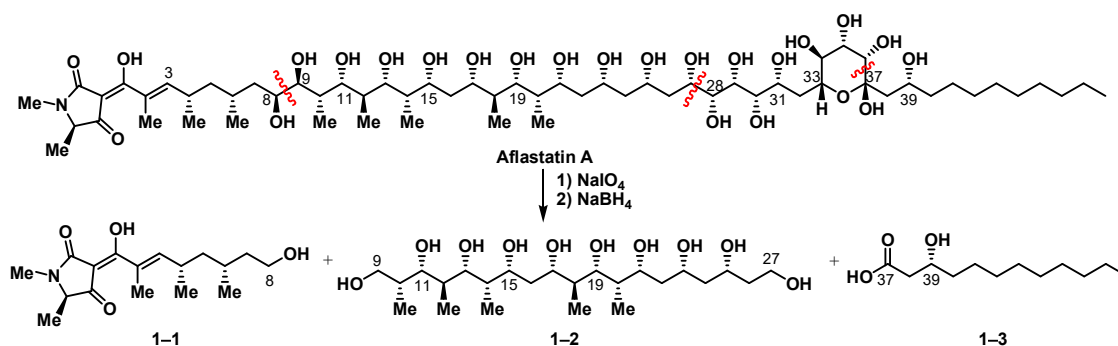
Figure 1-2. Structure of aflastatin A and blasticidin A



### 1.3 アフラスタチン A の構造決定

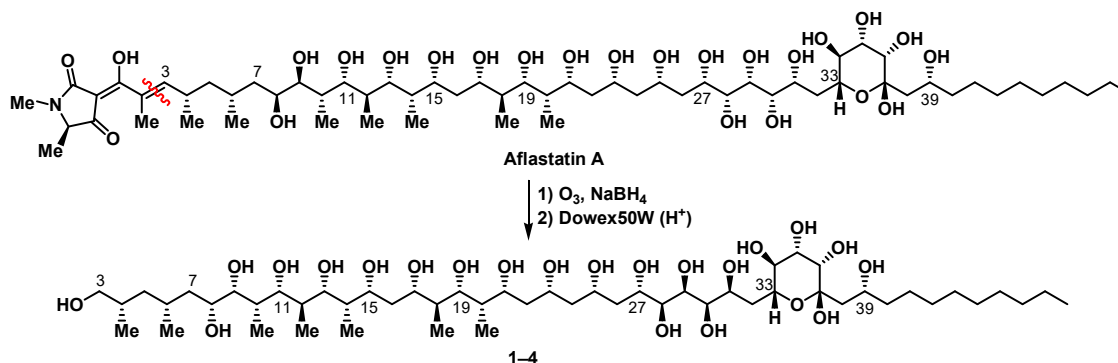
アフラスタチン A の絶対立体構造は 2000 年に作田らによって報告され<sup>5)</sup>、2007 年に、C8-C9 位及び C28-C31 位の立体化学が訂正された論文が報告されている<sup>6)</sup>。作田らは、アフラスタチン A に対して、NaIO<sub>4</sub> を用いた 1,2-ジオールの選択的開裂を行うことで 3 種類のフラグメントに分解し、それぞれの立体化学を決定している(Figure 1-3.)。化合物 1-1 及び 1-3 は既知物質への誘導により絶対立体構造を決定している。化合物 1-2 は *J*-BCA 法<sup>7)</sup>及びアセトナイド法<sup>8)</sup>を用いることで相対立体化学を特定している。

Figure 1-3. Degradation of aflastatin A



また、作田らは、オゾンを用いたオレフィン部位の選択的開裂を行うことで化合物 1-4 へと誘導し、*J*-BCA 法及び nOe によって絶対立体化学を決定している(Figure 1.4)。

Figure 1-4. Ozonolysis of aflastatin A



2000 年のアフラスタチン A の絶対立体構造の報告では、C8-C9 位及び C28-C31 位の立体化学が誤ったものが報告されている。2003 年に岸らのグループによりポリオール骨格の NMR データベースが報告され、C28-C31 位の絶対立体化学について言及された<sup>9)</sup>。連続するペンタオールの立体化学のデータベースとの比較により、C27-C31 位の立体化学が改定された。また、アフラスタチン A の C8-C9 位の立体化学は 2007 年に以下の方法を用いて決定されている<sup>6)</sup>(Figure 1.5.)。作田らは、糖からポリオール骨格のモデル基質の合成を行い、*J* 値の比較によって、アフラスタチン A の絶対立体構造を報告している。C8-C9 及び C9-C10 位の結合定数に関して、化合物 1-7 とアフラスタチン A の分解物である化合物 1-4 が良い一致を示したことから、立体化学は化合物 1-7 と同様の立体化学であることを報告している。これにより現在のアフラスタチン A の絶対立体構造が決定された(Figure 1.6)。

Figure 1.5. Synthesis of model compounds of C8-C11 unit

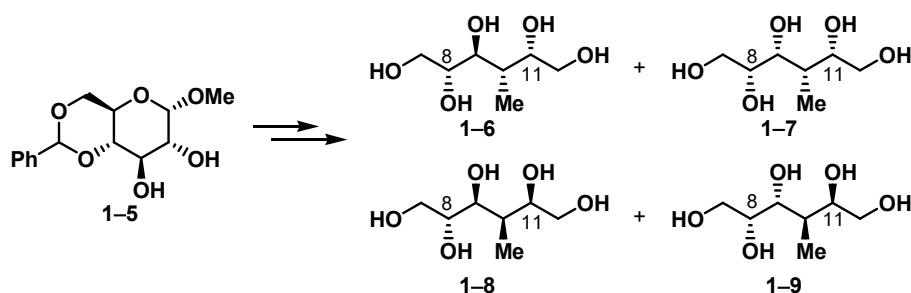
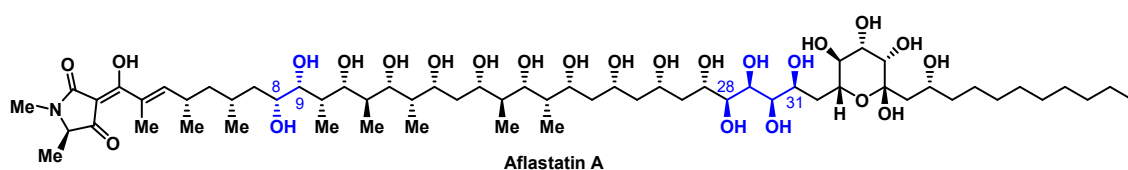


Figure 1.6 Revised structure of aflastatin A



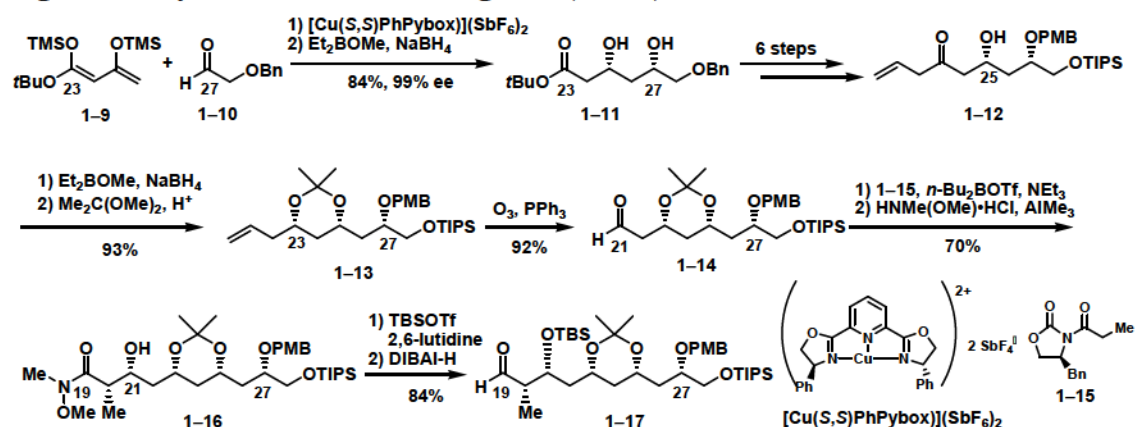
## 1.4 他研究室のアフラスタチン A の合成研究

アフラスタチン A は、アフラトキシン生産阻害活性という特徴的かつ重要な生物活性を有するのみならず、プロピオネートやデオキシプロピオネート、アセテート、ポリオールのような鎖状ポリケチドのモチーフを有している。有機合成化学の分野において、これらの構造の構築手法は多岐に渡って研究が行われている<sup>8)</sup>。以下にアフラスタチン A の合成研究の例を示す。

### 1.4.1 Evans

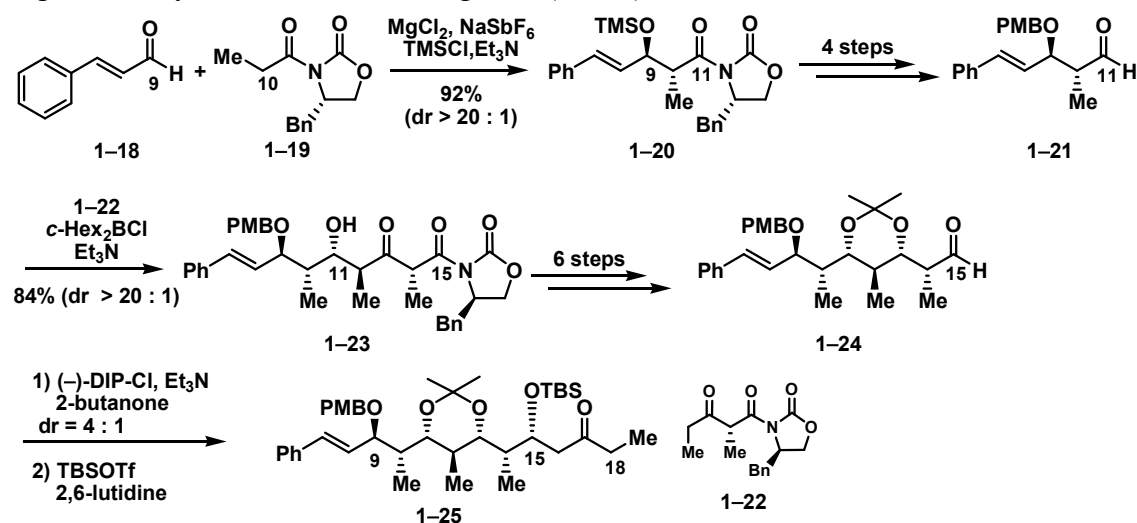
Evans らは 2005 年に不斉アルドール反応を用いたアフラスタチン A の C9-C27 位の部分合成を達成している<sup>10a)</sup>。不斉触媒を用いた向山型アルドール反応<sup>11)</sup>によってエナンチオ選択的に C27 位の立体化学を構築している(Figure 1.7)。この水酸基の立体化学を足掛かりに 1,3-*syn* のジオールを構築したアルデヒド 1-14 を合成している。アルデヒド 1-14 に対して Evans アルドール反応<sup>12)</sup>を行うことで *syn* のアルドール付加体を構築し、C19-C27 位の骨格を持つ化合物 1-17 を合成している。

Figure 1-7. Synthesis of C19-C27 segment (Evans)



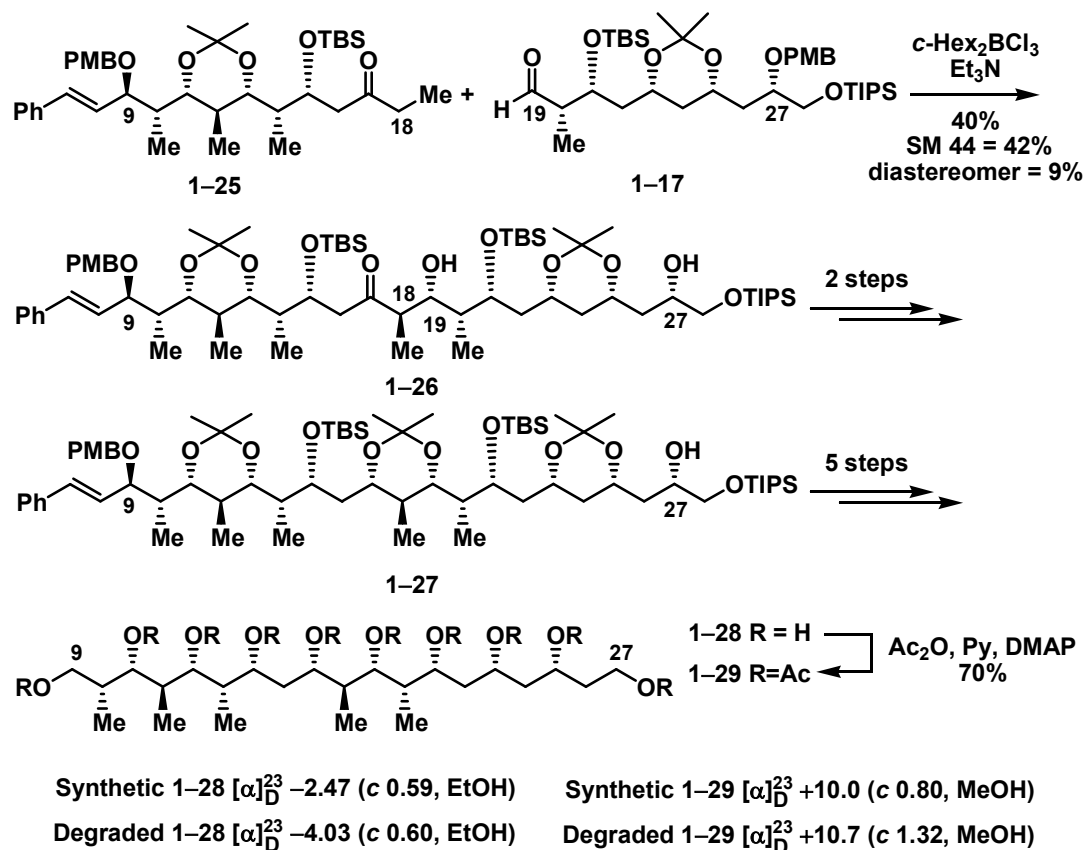
C9-C18 位セグメントは以下の方法で構築している(Figure 1.8)。MgCl<sub>2</sub> を用いた *anti* 選択的 Evans アルドール反応<sup>13)</sup>により C9-C10 位の骨格を構築している。アフラスタチン A の C9-C10 位の立体化学は *syn* であると 2007 年に改訂されているが、Evans らの合成は改定前の 2005 年の論文であるため、*anti* 体を構築している。アルデヒド 1-21 とケトン 1-22 とのアルドール反応<sup>14)</sup>により C11-C12 及び C14 位の立体化学を構築し、キラルなホウ素試薬を用いたアルドール反応により、C9-C15 位の骨格を有する化合物 1-25 の合成を達成している。

Figure 1.8. Synthesis of C9-C18 segment (Evans)



ケトン 1-25 とアルデヒド 1-17 とのアルドール反応によりカップリングを行い C18-C19 位の立体化学を構築している(Figure 1.9)。C17 位の還元を含む 2 工程により化合物 1-27 を合成し、C9-C27 位までの骨格を構築している。Evans らは酸化開裂及び、水酸基の脱保護を行うことで、作田らによるアフラスタチン A の分解物 1-28 へと誘導した。化合物 1-28 及びアセチル保護を行った化合物 1-29 どちらも NMR 及び旋光度の値が良い一致を示したため、C10-C25 位までの立体化学が正しいことを確認している。

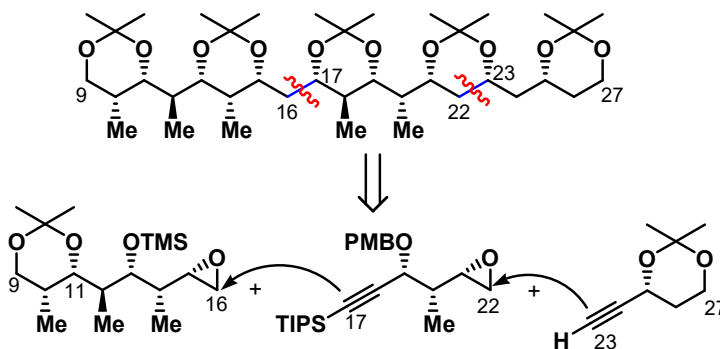
Figure 1-9. Synthesis of C9-C27 moiety (Evans)



### 1.4.2 McDonald

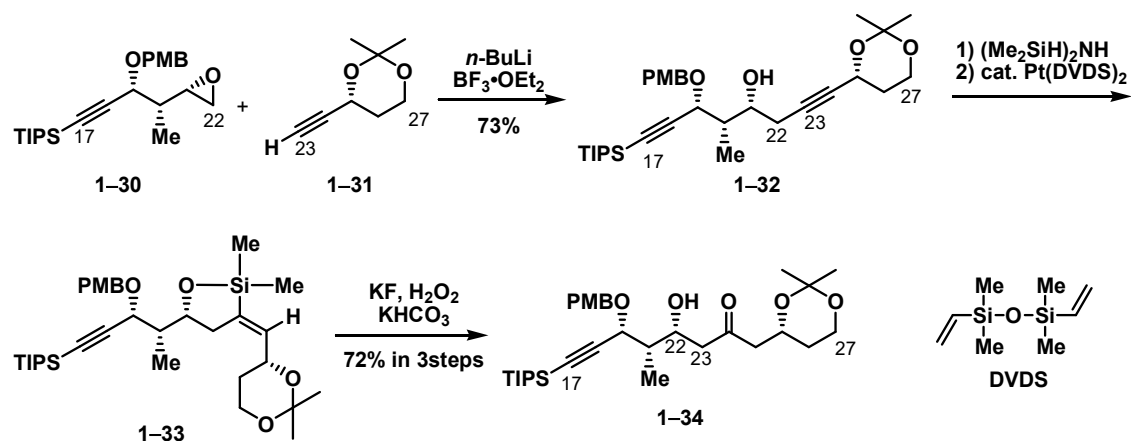
McDonald らは立体化学を構築したエポキシドに対してアルキンを求核付加させたのちアルキンの酸化によってアセテート及びプロピオネートの骨格の構築を行っている<sup>10b)</sup>(Figure 1.10)。

Figure 1-10. Retrosynthesis of C9-C27 segment (McDonald)



合成したエポキシド 1-30 とアルキン 1-31 を求核付加反応によりカップリングを行い、化合物 1-32 を合成している(Figure 1.11)。化合物 1-32 の水酸基にジメチルシリル基を導入したのち、分子内ヒドロホウ素化を行うことで化合物 1-33 を合成している。C-Si 結合を玉尾酸化<sup>15)</sup>によって開裂、酸化し、アセテート型の骨格を構築した化合物 1-34 を合成している。

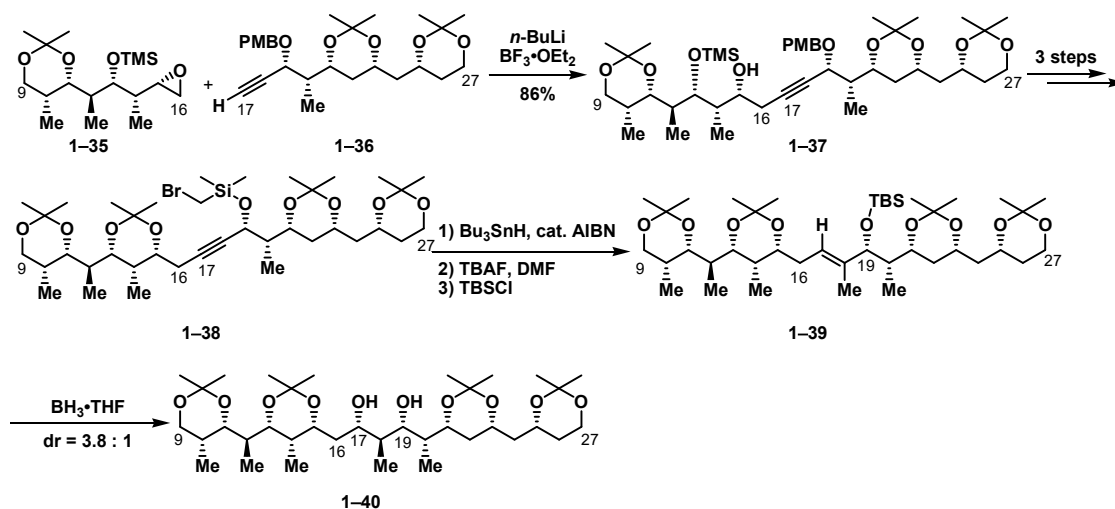
Figure 1.11. Synthesis of compound 1-34





別途調整したエポキシド 1-35 及び化合物 1-34 から誘導したアルキン 1-36 とのカップリングにより化合物 1-37 を合成している(Figure 1.12)。3 工程で保護基の変換を行い、化合物 1-38 を合成し、分子内ラジカル環化に続く TBAF を用いた C-Si 結合の開裂により、アルキンを 3 置換オレフィンへと変換している。このオレフィンをヒドロホウ素化反応により酸化することでプロピオネート型の立体化学を構築し、C9-C27 位セグメントの合成を達成している。

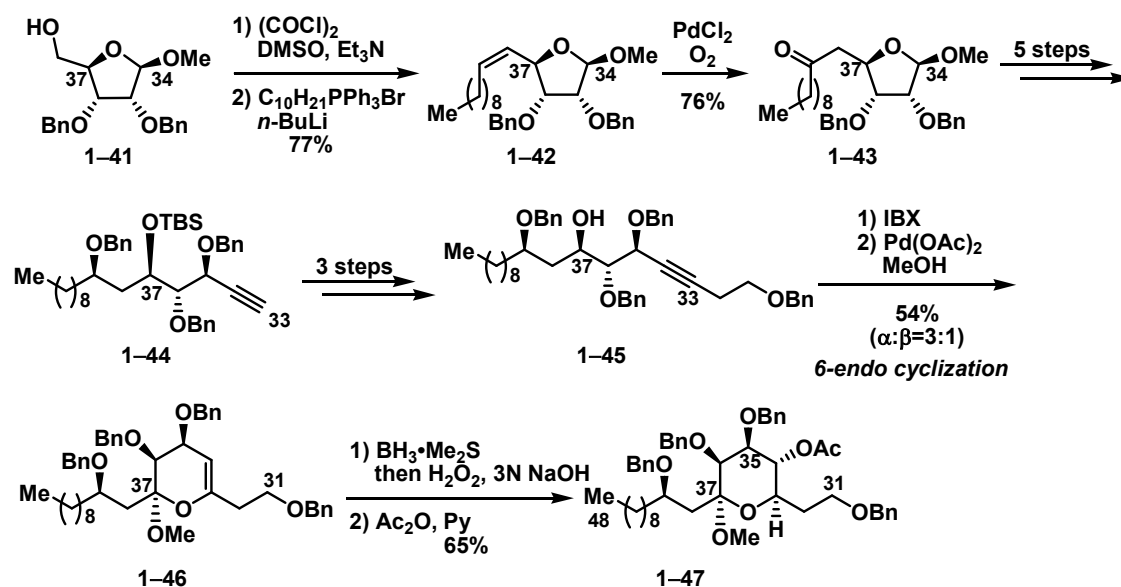
Figure 1-12. Synthesis of C9-C27 segment



### 1.4.3 Ramana

Ramana らはポリオール骨格を有する C31-C48 位セグメントの合成を行っている<sup>10c)</sup>(Figure 1.13)。β-メチル-D-リボフラノシド誘導体 1-41 を増炭させたのち、ワッカー酸化によって化合物 1-43 を合成している。5 工程を経て開環及び官能基変換を行い、増炭させることで化合物 1-45 を合成している。続いて Pd を用いた 6-endo 環化によりジヒドロピラン環を構築したのち、ヒドロホウ素化によってテトラヒドロピラン環を構築することにより、C31-C48 位セグメントの合成を達成している。Ramana らは炭素鎖を C27-C48 位まで拡大することを試みているが、ヒドロホウ素化において反応系が複雑化し所望の化合物が得られないことを報告している<sup>10d)</sup>。

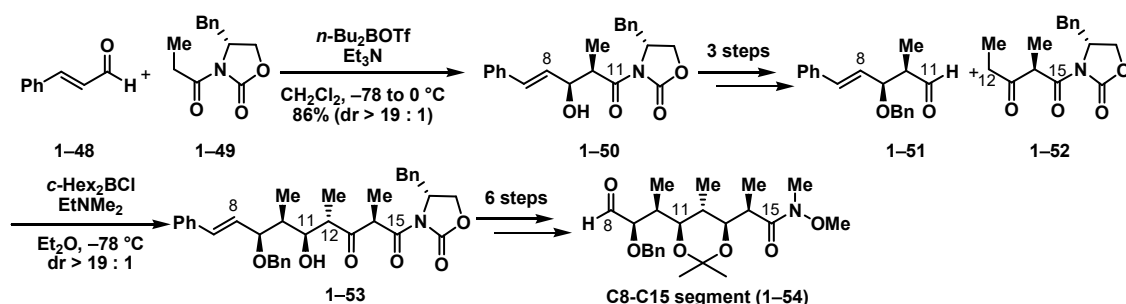
Figure 1-13. Synthesis of C31-C48 segment (Ramana)



#### 1.4.4 Evans

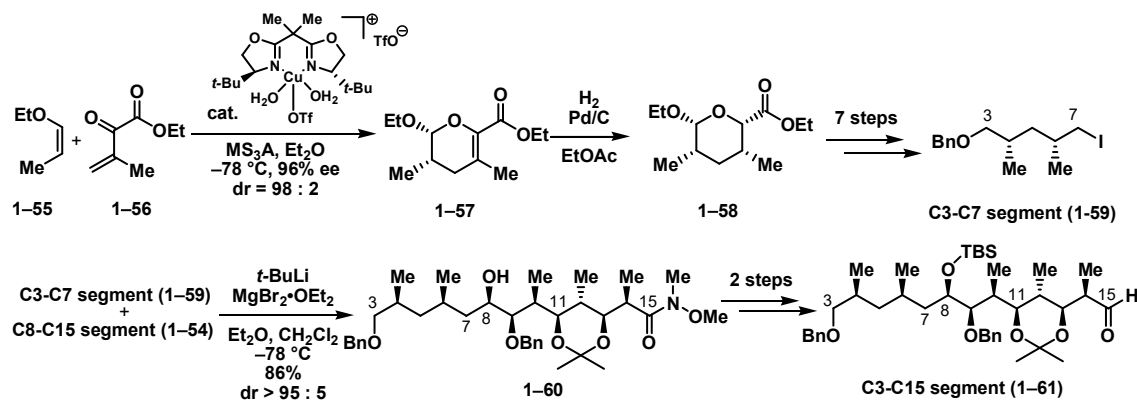
Evans らは 2013 年に、アフラスタチン A の全合成を報告している<sup>16)</sup>。前述のように 2005 年の報告<sup>10a)</sup>では C9-C10 位の立体化学は *anti* 体で構築しているが、立体化学訂正後の C9-C10 位の立体化学は *syn* 体であるため、ホウ素を用いた Evans アルドール反応<sup>12)</sup>の条件を用いて、*syn* 体を構築している(Figure 1.14)。その後、2005 年に報告した合成手法と同様に、ホウ素を用いたアルドール反応を行い、C8-C15 位セグメント 1-54 を合成している。

Figure 1.13 Synthesis of C8-C15 segment



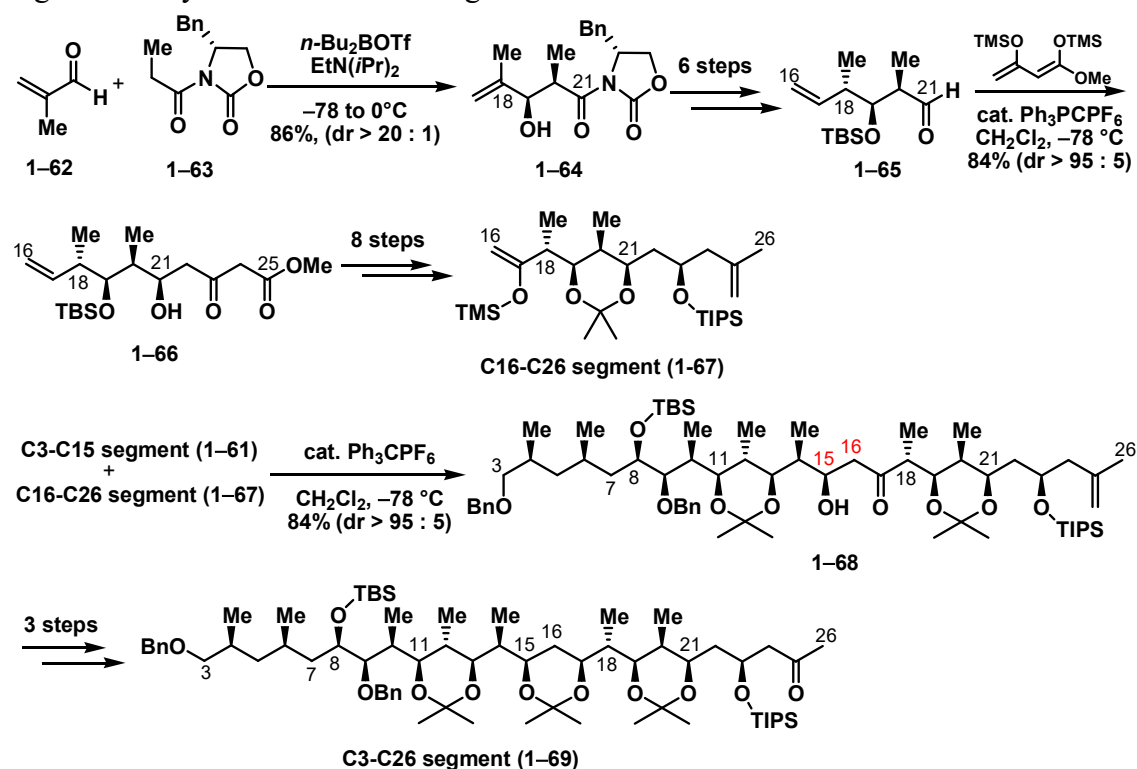
Evans らはデオキシプロピオネート骨格を、不斉触媒を用いたエナンチオ選択的ディールズアルダー反応<sup>17)</sup>に続く還元によって構築している(Figure 1.14)。合成した C3-C7 位セグメントと C8-C15 位セグメントのカップリングをアルデヒドへの求核付加反応によって達成しており、マグネシウムによるキレーションモデルにより C8 位の立体化学を構築している。水酸基の保護、ワインレブアミドの変換により、C3-C15 位セグメント 1-61 の合成を達成している。

Figure 1.14 Synthesis of C3-C15 segment



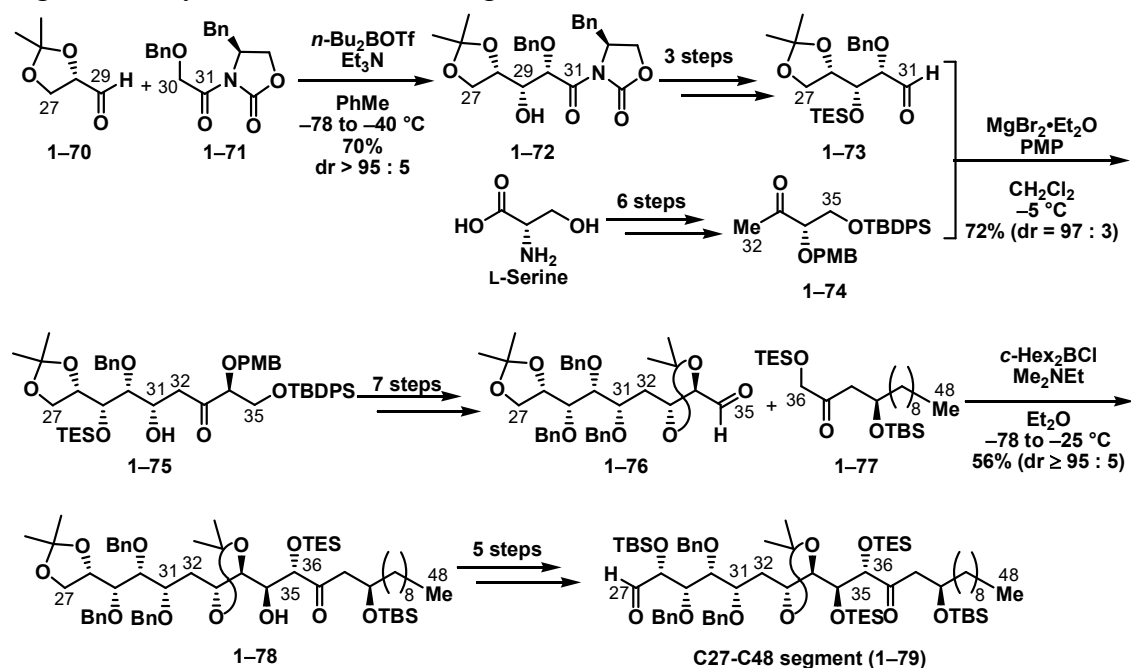
C16-C26 位セグメントの合成を以下に示す(Figure 1.15)。Evans アルドール反応<sup>12)</sup>によって *syn* 体のアルドール付加体を合成し、6 工程を経てアルデヒド 1-65 を合成している。トリチルカチオンを用いた向山アルドール反応<sup>18)</sup>によって C21 位の立体化学を構築したのち、8 工程を経て C16-C26 位セグメントを合成している。C3-C15 位のセグメントと C16-C26 位セグメントは先ほどと同様にトリチルカチオンを用いた向山アルドール反応によってカップリングを行っている。さらに 3 工程を経ることで C3-C26 位セグメントの合成を達成している。

Figure 1.14 Synthesis of C3-C26 segment



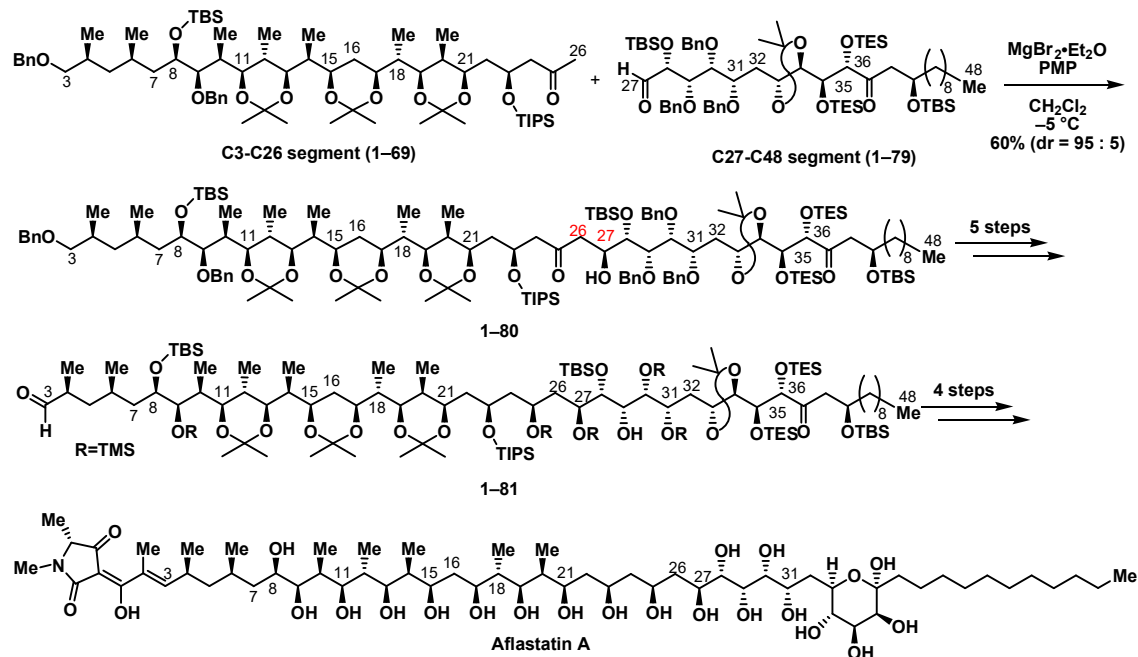
ポリオール骨格を含む C27-C48 位セグメントは以下の方法で合成されている (Figure 1.16)。不斉素子を有する化合物 1-71 とアルデヒド 1-70 とのホウ素エノラートを用いたアルドール反応によって *syn* 体のポリオール骨格を構築している。3 工程を経てアルデヒドへと変換し、L-セリン由来のメチルケトン 1-74 とのアルドール反応によってアルドール付加体 1-75 を合成している。この反応は Mg によるキレーションコントロールによって 1,2-*syn* のポリオール骨格を立体選択的に与えている。7 工程を経て官能基の変換を行いアルデヒドとしたのち、別途調整したケトンとのホウ素エノラートを用いたアルドール反応を行い、化合物 1-78 を合成している。化合物 1-72 を与える反応は *Z*-エノラートで反応が進行しているのに対し、この反応は *E*-エノラートで反応が進行しているため、*anti* のアルドール付加体を立体選択的に与えている。さらに 5 工程を経て C27-C48 位セグメント 1-79 を合成している。

Figure 1.16 Synthesis of C27-C48 segment



C3-C26 位セグメント及び C27-C48 位セグメントに対して、アルドール反応を用いてカップリングを行っている(Figure 1.17)。この反応は Mg によるキレーションコントロールによって立体選択的に反応が進行し、1,2-*anti* の立体化学を構築している。5 工程で官能基変換を行い、テトラミン酸骨格及び脱保護を行うことでアフラスタチン A の全合成を達成している。

Figure 1.17 Total synthesis of aflastatin A



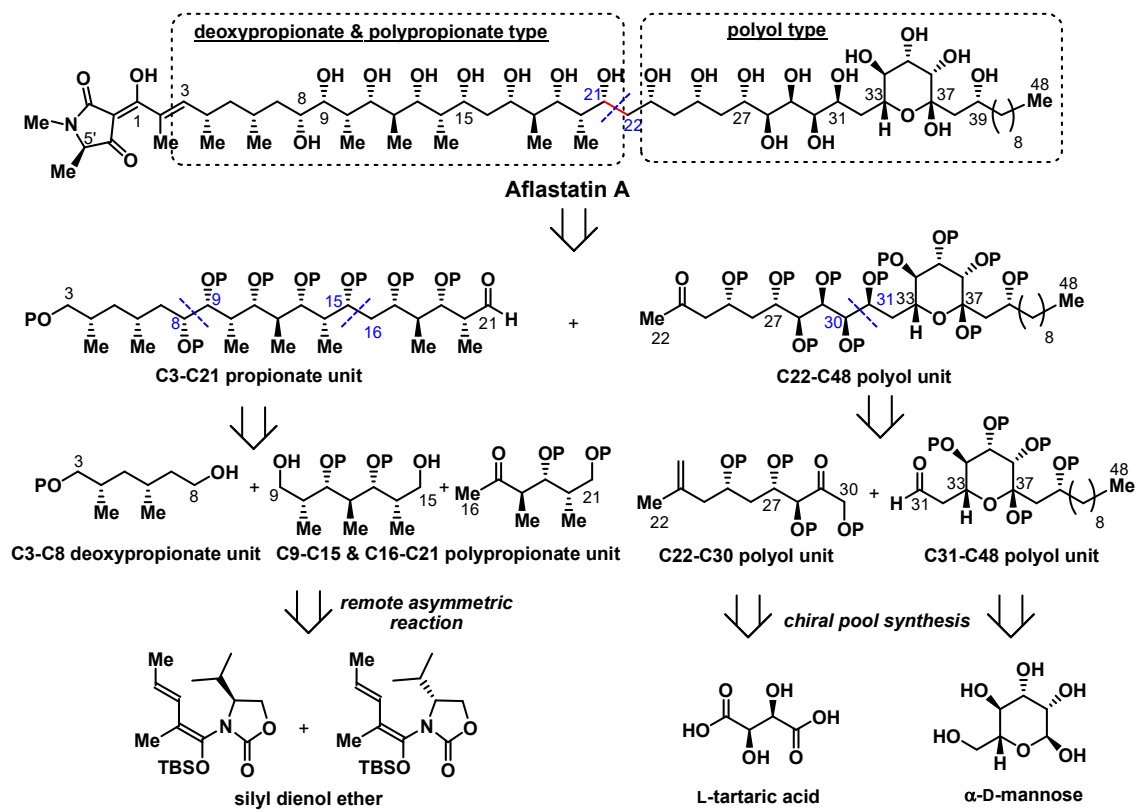
### 1.5 アフラスタチン A の合成研究

アフラトキシン産生阻害活性を有するアフラスタチン A の化学的合成手法の確立は、部分構造の構造活性相関研究への応用を可能とし、アフラトキシン汚染防除研究を加速させることが可能である。また、多くの不斉中心を有し、巨大分子であるアフラスタチン A の合成経路を確立することができれば、他の鎖状ポリケチド化合物の合成に応用可能な有用な合成手法を提示することが可能である。このように、アフラスタチン A は生物活性及び構造的特徴の双方の点から合成価値の高い天然物であるため、全合成研究に着手した。

一般的に、アフラスタチン A のような連続する立体化学を有する化合物の合成は多工程を要する。鎖状ポリケチド構造の構築は、立体化学の構築以外に、官能基の変換、炭素鎖の伸長、酸化度の調整等が別々に行われる。この一連の反応を、立体化学の構築のたびに行うため、合成経路が多工程化する。化合物が複雑になるほど、官能基の調整が煩雑となるため、分子量 1259、不斉炭素原子を 29 個有するアフラスタチン A の合成は多工程を要することが予想される。実際に Evans らの合成は、最長直線工程数が 30 工程あり、多工程の合成経路となっている。

筆者は、より効率的な合成経路の開拓を行うことで、アフラスタチン A の全合成を達成することを目的とした。筆者はアフラスタチン A をプロピオネートの骨格を有する C3-C21 位セグメントとポリオール骨格を有する C22-C48 位セグメントに分けそれらをカップリングさせることで導くこととした(Figure 1.18)。2 つのセグメントは中程度の分子量を有するセグメントを一挙に構築し、それらを適切に収束させることで合成することとした。デオキシプロピオネートやプロピオネートの骨格は当研究室で開発された遠隔不斉誘導反応を応用することで合成することとした。ポリオールの骨格は天然物の立体化学をそのまま利用した、キラルプール法によって構築することとした。本論文にて、これらの合成経路の詳細を報告する。

Figure 1.18 Retrosynthesis of aflastatin A



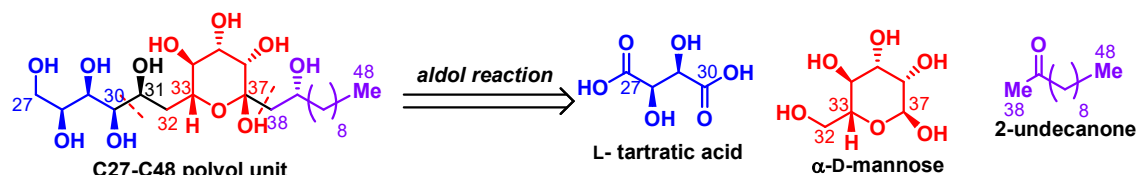


## 第2章 ポリオール骨格を有する C22-C48 位セグメントの合成

### 2.1 逆合成解析

ポリオール骨格を有するアフラスタチン A の C27-C48 位セグメントの逆合成解析を以下に示す(Figure 2.1)。Ramana ら<sup>10c)</sup>や Evans ら<sup>16)</sup>の過去の合成研究では、C33-C37 位までのテトラヒドロピラン骨格の立体化学を、アルドール反応やヒドロホウ素化などの手法を用いて構築している。そのため、同部位の立体化学の構築過程を必要とし、非効率的な合成手法となってしまう。筆者はアフラスタチン A の C33-C37 位の構造が、天然糖である  $\alpha$ -D-マンノースと同様の立体化学を有していることに着目した。マンノースの骨格をそのまま利用し、L-酒石酸及び 2-ウンデカノン由来の炭素骨格を直接導入することで、テトラヒドロピラン環部位の立体化学の構築課程を必要としない、効率的かつ直接的な合成を達成できると考えた。

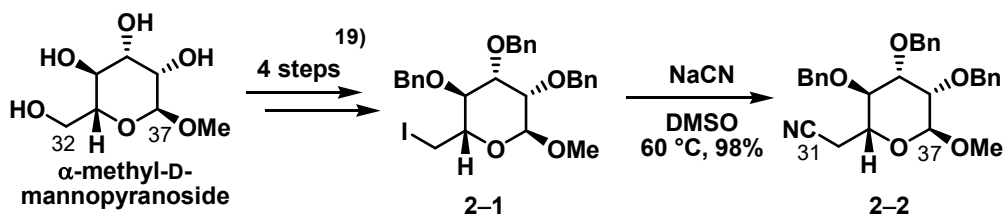
Figure 2.1 Retrosynthesis of C27-C48 polyol unit



### 2.2 C31-C48 位セグメントの合成

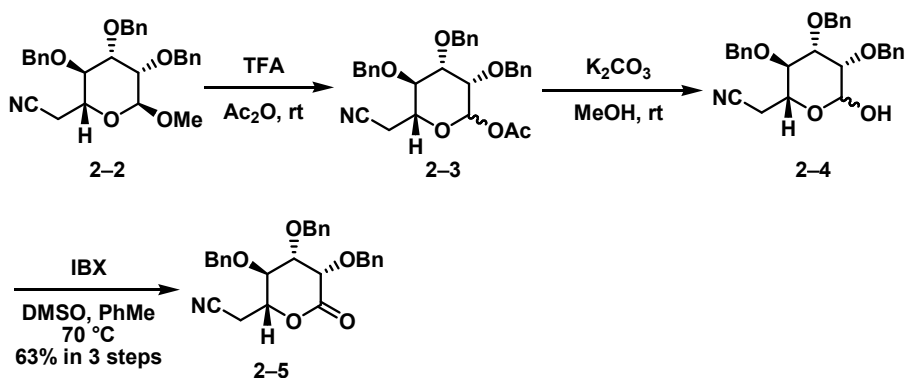
C31-C48 位セグメントの合成を以下に示す。 $\alpha$ -メチル-D-マンノピラノシドを出発物質とし、既知の条件<sup>19)</sup>により、4工程で化合物 2-1 を合成した(Figure 2.2)。炭素鎖の伸長を行う必要があったため、 $S_N2$  反応によりニトリル基を導入し化合物 2-2 を合成した。

Figure 2.2 Synthesis of compound 2-2



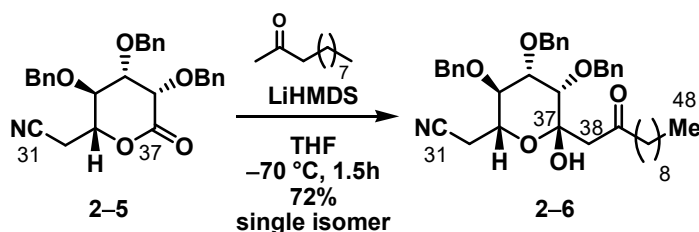
続いて、アノマー位に炭素鎖を導入するために、ラクトンへと変換することとした(Figure 2.3)。アノマー位のメチル基は通常、強酸による加水分解を行うことでラクトールへと変換する手法が用いられる。しかし、化合物 **2-2** は、より加水分解に敏感なニトリル基やベンジル基を有しているため、強酸による加水分解は困難であった。そこで、トリフルオロ酢酸及び無水酢酸を作用させることで、比較的温和な条件でアノマー位をアセチル基へと変換した。アセチル基は炭酸カリウムをメタノール溶媒下作用させることでラクトール **2-4** へと変換し、ニトリル基を保持したまま、アノマー位の変換を行うことに成功した。ラクトール **2-4** を、IBX を用いて酸化することでラクトン **2-5** へと変換した。

Figure 2.3 Synthesis of lactone 2-5



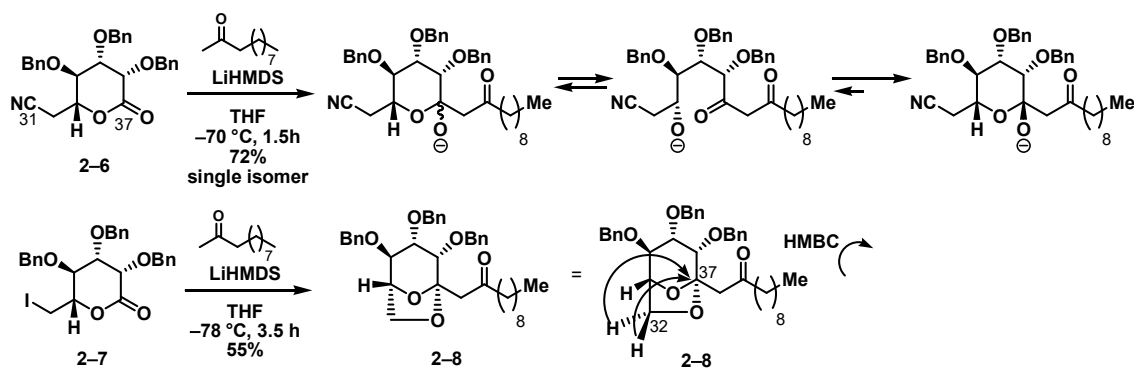
C38-C48 位の側鎖の導入は 2-ウンデカノンとラクトン **2-5** とのアルドール反応<sup>20)</sup>によって達成した(Figure 2.4)。この反応は立体選択的に進行し、C37 位が所望の立体化学である化合物 **2-6** を単一異性体として得た。

Figure 2.4 Aldol reaction with lactone 2-5 and 2-undecanone



ラクトン **2-5** とメチルケトンのアルドール反応は以下の反応機構で進行していると推察される(Figure 2.5)。ラクトンに対する求核付加反応で得られたアニオンはヘミアセタール構造のアニオンであるため容易に開環することが可能である。開環と閉環の平衡反応が生じているため、熱力学的に安定な側鎖がエクアトリアル側に向いた化合物 **2-6** が優先的に得られると考えられる。一方で、ニトリル基がヨウ素である化合物 **2-7** に対するアルドール反応では分子内環化体 **2-8** が主生成物として得られている。化合物 **2-7** が環化体であることは HMBC を用いて確認を行った。化合物 **2-8** の C32 及び C37 位の立体化学は同一方向に向いているため、C37 位の立体化学は化合物 **2-6** と一致しない。この実験結果が、テトラヒドロピラン環の開環による平衡反応が存在していることを示している。

Figure 2.5 Proposed mechanism of aldol reaction



続いて、還元により C39 位の立体化学を構築することとした(Figure 2.6)。まず、NaBH<sub>4</sub> を還元剤として用いた結果、所望の立体化学ではない C39 位が *S* 体の化合物が優先的に得られた。この反応は、ヘミアセタール部位である C37 位の水酸基とカルボニル基との水素結合を介した化合物 2-6 のコンフォメーションに起因して立体選択性が発現したと推測している(Figure 2.7)。そこで、キレーションモデルとは相補的な関係にある Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sup>21)</sup> を還元剤として用いることとした。その結果、所望の立体化学を有するジオール 2-9 を立体選択的に合成することに成功した。

Figure 2.6 Synthesis of diol 2-9

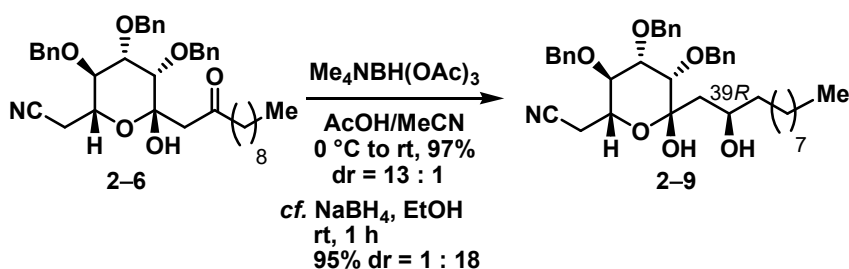
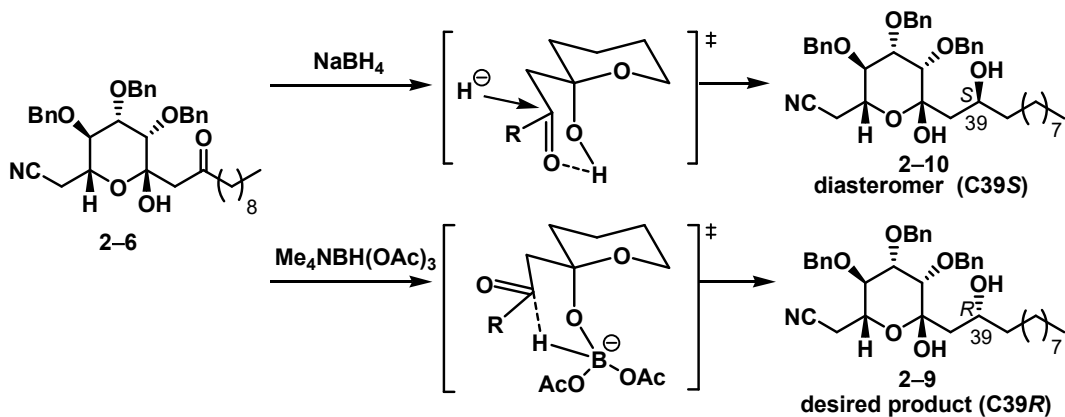


Figure 2.7 Proposed mechanism of reduction



得られたジオールはアセトニドによって保護し、化合物 2-11 を得た(Figure 2.8)。化合物 2-11 の nOe 相関を観測することで C37 位及び C39 位の立体化学の証明を行った(Figure 2.9)。所望の立体化学を有する化合物 2-11 は、C33 位のプロトンと C39 位のプロトンが同一のメチル基と nOe 相関が確認されたため、C39 位が *R* 体であることが証明された。一方で化合物 2-12 は C36 位のプロトンと C39 位のプロトンが同一のメチル基と nOe 相関が確認されたため、C39 位が *S* 体であることが証明された。

Figure 2.8 Protection of 1,3-diol

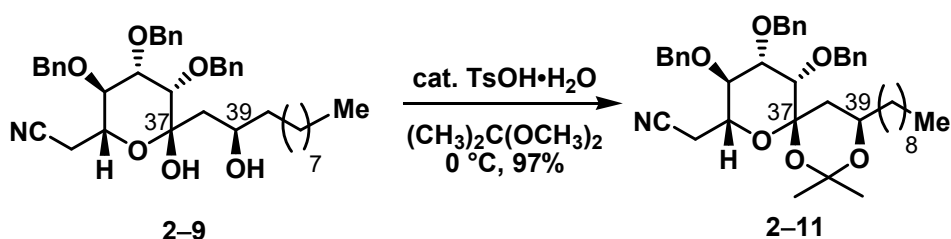
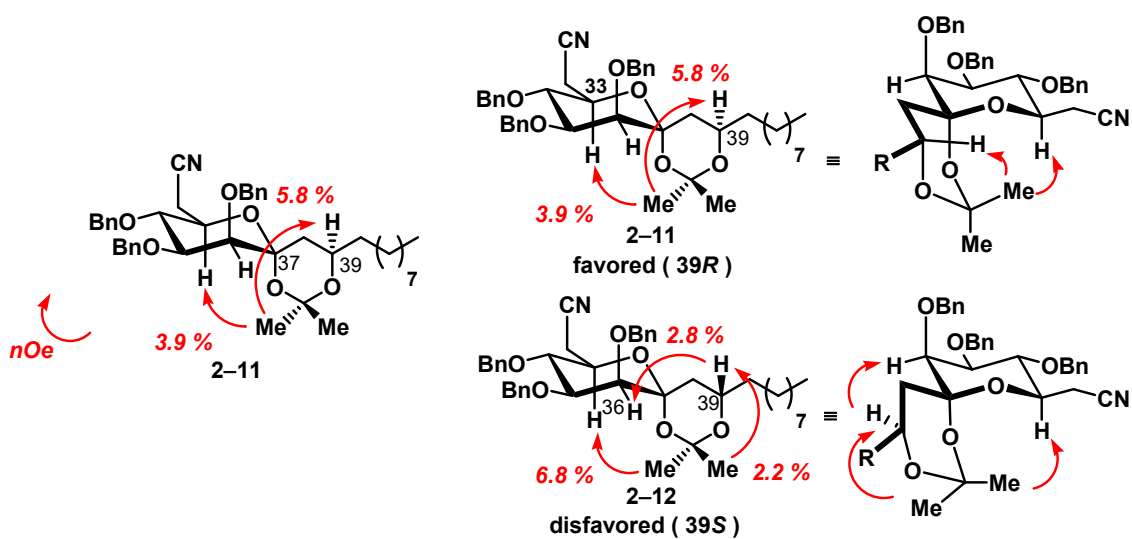
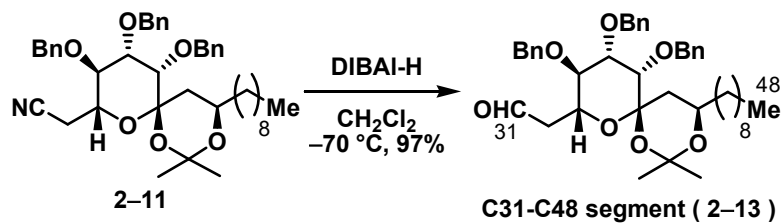


Figure 2.9 Structural determination of compound 2-11 and 2-12



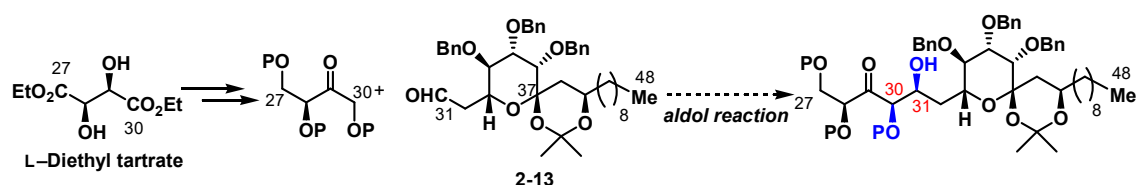
得られた化合物 **2-11** に対して DIBAL-H を用いた還元を行うことで、ニトリル基をアルデヒドへと変換した(Figure 2.10)。これにより、出発物質である  $\alpha$ -メチル-D-マンノピラノシドから 12 工程で、C31-C37 位のセグメント **2-13** の合成を達成した。

Figure 2.10 Synthesis of C31-C37 segment 2-13



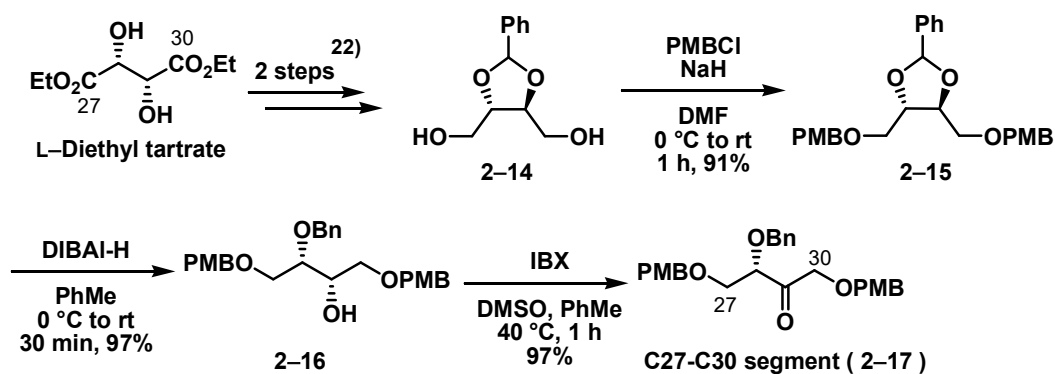
2.3 連続ポリオール型アルドール反応の開発による C27-C48 セグメントの合成  
マンノースに対する 2-ウンデカノンの炭素骨格の導入を達成したため、続いて L-酒石酸の骨格を導入することとした。L-酒石酸の骨格の導入は、合成したアルデヒド **2-13** とのアルドール反応によって行うこととした(Figure 2.11)。

Figure 2.11 Synthetic plan of C27-C48 segment



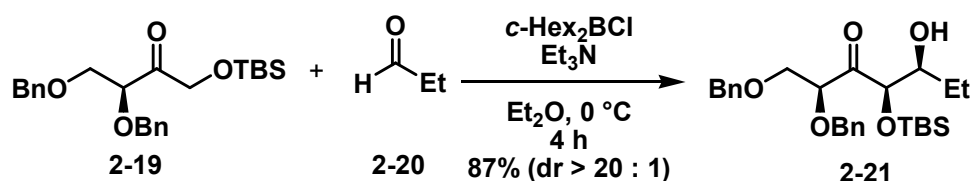
C27-C30 位の骨格を有するポリオール型のケトンの合成を以下に示す(Figure 2.12)。L-酒石酸ジエチルエステルを出発物質とし、既知の反応<sup>22)</sup>により、ジオール **2-14** を合成した。ジオールを PMB 基で保護したのち、DIBAL-H を用いて、ベンジリデンアセタールを還元することで化合物 **2-16** を合成した。2 級水酸基を、IBX を用いて酸化することにより、ポリオール型のケトン **2-17** を合成した。

Figure 2.12 Synthesis of C27-C30 segment 2-17



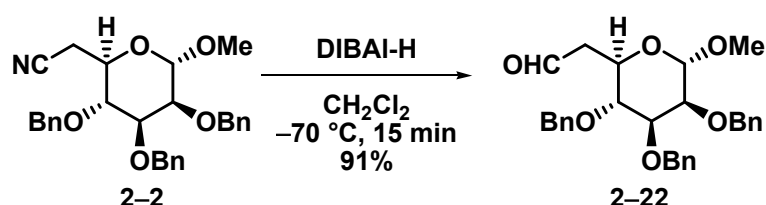
C27-C30 位の骨格を有するケトン **2-17** と C31-C48 位の骨格を有するアルデヒド **2-13** が得られたため、アルドール反応により、セグメントのカップリング及び C30-C31 位の立体化学の構築を行うこととした。Marco らはポリオール型のケトン **2-19** に対してホウ素エノラートを用いたアルドール反応を行うことで、*syn* のアルドール付加体を立体選択的に構築できることを報告している<sup>23)</sup>。同様の条件をケトン **2-17** 及びアルデヒド **2-13** に付したところ反応が進行せず、原料を回収するのみの結果となった。そのため筆者は、新規のポリオール型のアルドール反応を開発することで、アルドール付加体を合成することとした。

Figure 2.13 Polyol type aldol reaction (Marco)



アルドール反応の条件を探索するためにモデル実験を行うこととした。ポリオール型ケトンは **2-17** を利用し、アルデヒドは C38-C48 位の炭素鎖を導入していない化合物 **2-22** を用いることとした。化合物 **2-22** は合成中間体である **2-2** を還元することで合成した(Figure 2.14)。

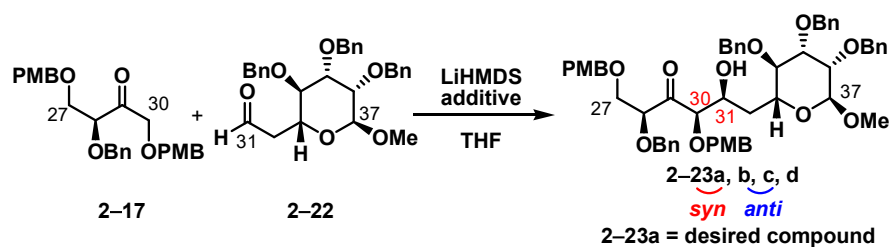
Figure 2.14 Synthesis of aldehyde 2-22





モデル化合物によるアルドール反応の検討結果を以下に示す(Table 2.1)。まず、通常の条件である LiHMDS を用いた Li エノラートによるアルドール反応を試みた。しかし、所望の立体化学を有するアルドール付加体 **2-23a** は優先的に得られなかった(Entry 1)。筆者は、ポリオール型のケトン **2-17** が複数の異なる酸素官能基を有していることに着目し、金属エノラートを変換するアプローチをとることとした。つまり、エノラートのカウンターカチオンが変化することにより、配位する酸素官能基及びエノラートのコンフォメーションが変化し、立体選択性に影響を及ぼすと考え検討を行った。実際にカウンターカチオンの金属種によって異なる立体選択性が発現することが分かった。ZnCl<sub>2</sub> を添加した場合は Li エノラートの場合と同様に立体選択性が発現しない結果となった(Entry 2)。一方、Ti(OiPr)<sub>3</sub>Cl を添加した場合、1,2-*anti* のアルドール付加体が優先的に得られる結果となった(Entry 3)。SnCl<sub>2</sub> を添加した場合が最も良い結果を与え、所望のアルドール付加体 **2-23a** を優先的に与える結果となった(Entry 4)。より立体選択性を向上させるためには Li エノラートを全て Sn(II)エノラートへと変換する必要があると考えた。そこで、Li カチオンの補足剤として 12-crown-4 を添加する検討を試みた(Entry 5)。その結果、収率及び立体選択性が向上し、所望のアルドール付加体 **2-23a** を選択的に構築することに成功した。

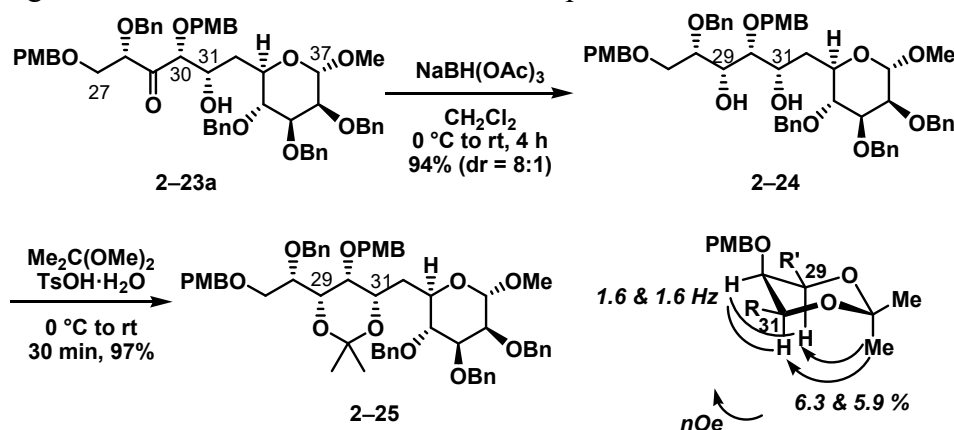
Table 2.1 Model experiment of polyol type aldol reaction



Entry	Additive	Temp.	Yield	dr = 2-23a : b : c : d
1	-	-30 °C	70%	21 : 43 : 28 : 7
2	ZnCl <sub>2</sub>	-30 °C	95%	33 : 42 : 23 : 2
3	Ti(OiPr) <sub>3</sub> Cl	-30 °C	90%	4 : 8 : 72 : 16
4	SnCl <sub>2</sub>	-10 °C	78%(SM12%)	75 : 17 : 6 : 2
5	SnCl <sub>2</sub> , 12-crown-4	-10 °C	96%	82 : 14 : 4 : 0

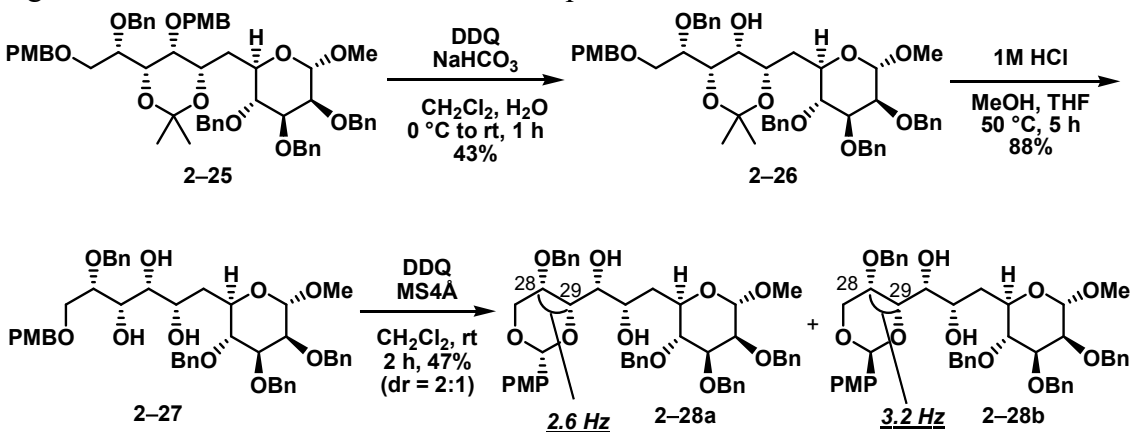
化合物 **2-23a** の立体化学を以下の手法を用いて決定した(Figure 2.15)。アルドール付加体 **2-23a** を立体選択的に還元し、1,3-*syn* のジオール **2-24** を合成した。ジオールをアセトニドで保護し、*nOe* 相関を測定することで C29 位と C31 位が *syn* の関係であることを確認した。また C29-C30 位及び C30-C31 位プロトン間の結合定数が 1.6 Hz であることから、C29、C30、C31 位が全て *syn* の関係であることが確認された。

Figure 2.15 Structural determination of compound **2-23a**



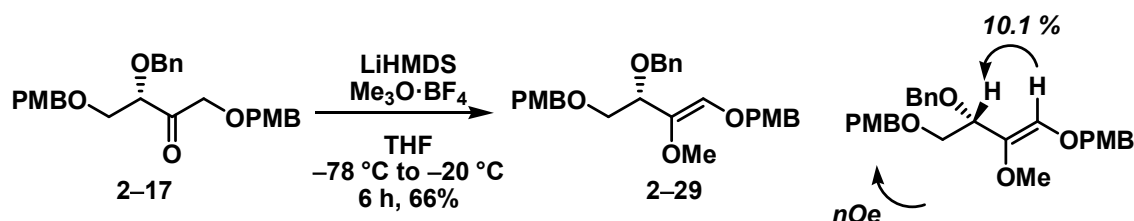
続いて、化合物 **2-25** の 2 級水酸基の PMB 基を、DDQ を用いて除去し、酸加水分解によりアセトニドを除去することで化合物 **2-27** を合成した(Figure 2.16)。化合物 **2-27** に対して脱水条件下、DDQ を作用させることでパラメトキシベンジリデンアセタールを構築した。得られた環化体 **2-28a** 及び **2-28b** における C28-C29 位プロトン間の結合定数が 2.6 Hz、3.2 Hz であることから C28 位と C29 位が *syn* の関係にあることを確認し、C28-C30 位全ての水酸基が *syn* の関係にあることを証明した。

Figure 2.16 Structural determination of compound **2-23a**



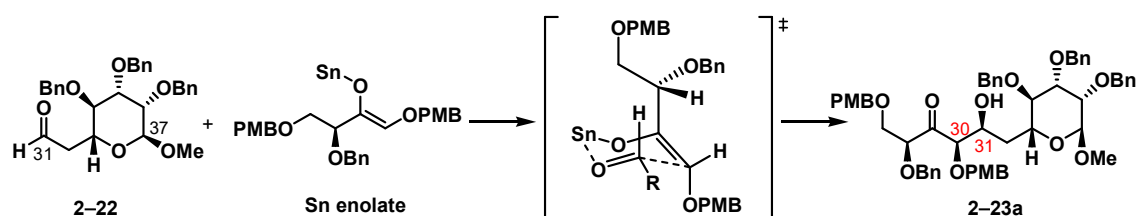
ポリオールケトンのエノラートが *Z*-エノラートであることを以下の方法を用いて確認した(Figure 2.17)。アルドール反応の際と同様の条件で Li エノラートを発生させたのち、Meerwine 試薬を用いてエノラートをメチル基でトラップし、化合物 2-29 を得た。オレフィン部位のプロトンと 2 級水酸基のプロトンとの *n*Oe 相関が確認されたため、Li エノラートは *Z*-エノラートであることが確認された。

Figure 2.17 Determination of *Z*-enolate



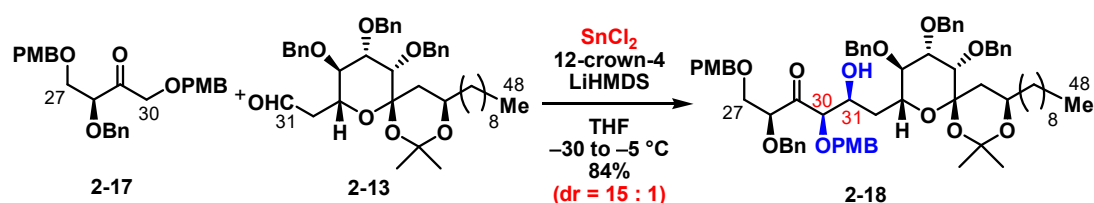
Sn(II)を用いたアルドール反応は以下の反応機構によって進行していると推測される(Figure 2.18)。*Z*-エノラートが優先的に得られていることから、Zimmerman-Traxler による 6 員環遷移状態モデル<sup>24)</sup>で反応が進行し、*syn* 体が選択的に得られていると推測される。また、エノラートの有する Bn 基を避ける方向からアルデヒドが近づき、所望の立体選択性が発現していると考えられる。

Figure 2.18 Proposed mechanism of polyol type aldol reaction



モデル実験により所望の立体化学を有するアルドール付加体を選択的に得ることに成功したため、実際の基質であるアルデヒド **2-13** に対しても同様に  $\text{SnCl}_2$  及び 12-crown-4 を添加するアルドール反応を試みた(Figure 2.19)。その結果、所望の立体化学を有するアルドール付加体 **2-18** を立体選択的に得ることに成功した。

Figure 2.19 Contiguous polyol type aldol reaction with ketone **2-17** and aldehyde **2-13**



続いて、C29 位のカルボニル基を還元することで C29 位の立体化学を構築することとした。通常 1,3-*syn* のジオールを得る方法としては  $\text{Et}_2\text{BOMe}$  を用いた奈良坂<sup>25)</sup>の条件や  $\text{ZnBH}_4$  を用いたキレーションモデルによる反応が一般的に用いられる。しかし、化合物 **2-18** のようなカルボニル基近傍に配位可能な酸素官能基を有している場合、5 員環のキレーションが優先して進行してしまう。そのためキレーションモデルによる還元では所望の立体化学を有する化合物 **2-30** は優先的に得られなかった。一方で、化合物 **2-18** に対して  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を用いて還元を行った場合、1,3-*syn* のジオールが立体選択的に得られた(Figure 2.20)。通常  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を用いた還元は 1,3-*anti* を与えることが知られている<sup>26)</sup>。しかし、化合物 **2-18** は、 $\alpha$  位に嵩高い置換基を有しているため、通常の遷移状態とは異なる反応機構を示す(次頁 Figure 2.21)。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  は酢酸存在下で水酸基と反応したのち、いす型 6 員環遷移状態による分子内での還元により、立体選択性が発現する。化合物 **2-18** がいす型 6 員環遷移状態を取る場合、C30 位の PMB 基と C28 位の置換基に立体反発が生じる。そのため PMB 基は立体反発を避けるコンフォメーションを取り、舟形 6 員環遷移状態を取ると考えられる<sup>27)</sup>。そのため還元的面選択性が逆転し所望の化合物が立体選択的に得られたと考えられる。

Figure 2.20 Reduction of C29 position

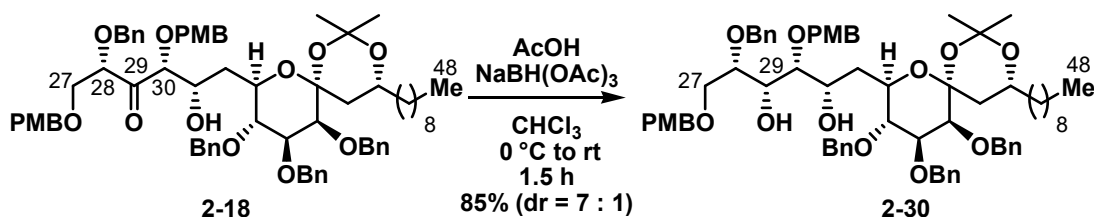
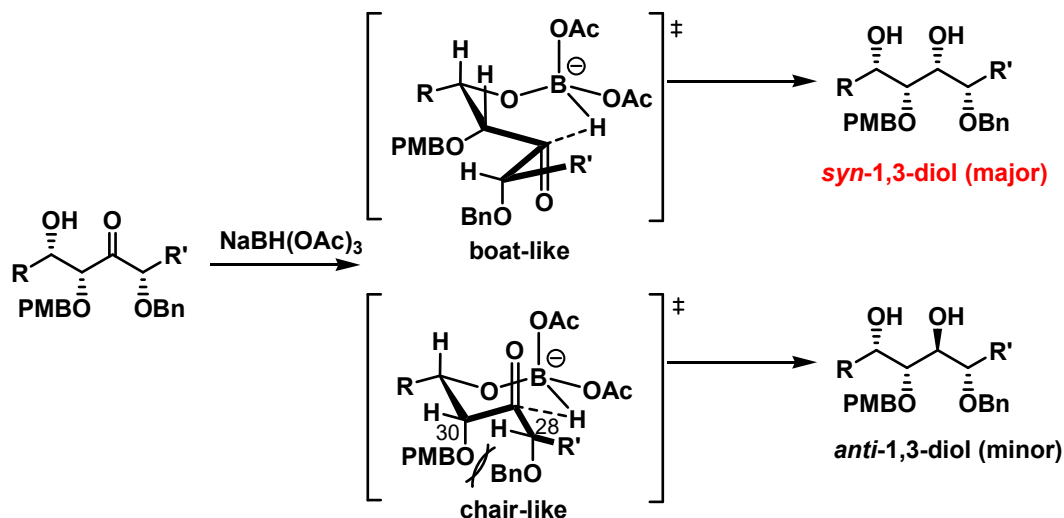
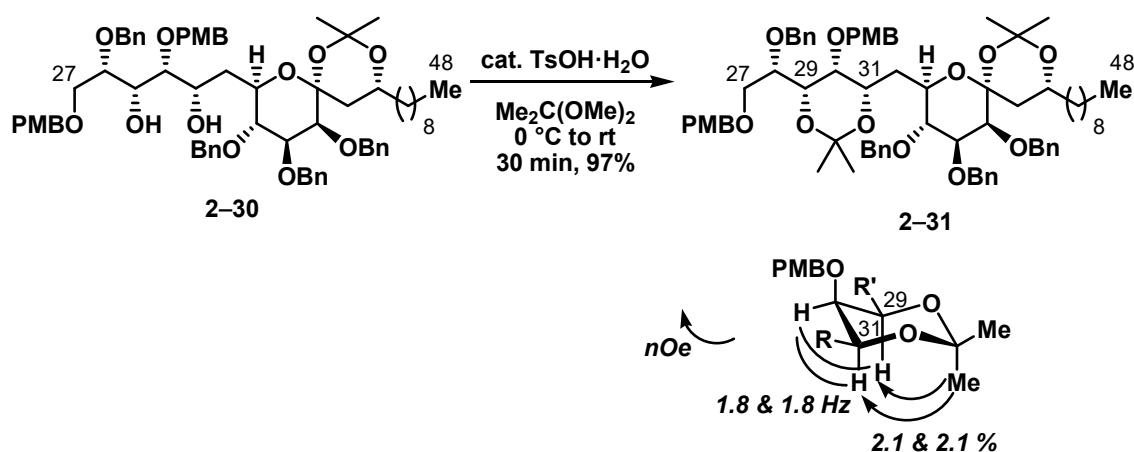


Figure 2.21 Proposed mechanism of reduction



得られた化合物 **2-30** のジオールをアセトニドで保護し、nOe 相関を確認することで  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を用いた還元が 1,3-*syn* のジオールを与えていることを確認した<sup>28)</sup>。当初は C27 位の 1 級水酸基を変換し炭素鎖を伸長させる合成計画を取っていた。しかし、化合物 **2-31** に対して、1 級水酸基の PMB 基を化学選択的に変換することが困難であった。そこで筆者は、C27-C30 位のポリオールケトン炭素鎖を伸長させることで、より効率的な合成方法を開発することとした。

Figure 2.22 Synthesis of compound 2-31



筆者は C27-C30 位までのケトン を C22-C30 位まで拡張させることで、C22-C48 位セグメントを行うこととした(Figure 2.23)。C22-C48 位ユニットは、新規に開発した  $\text{SnCl}_2$  を用いたポリオール型アルドール反応によって構築するとし、ポリオール型のケトンの保護基はすべて Bn 系の保護基で統一することとした。C22-C30 位のケトンは L-酒石酸ジエチルエステルから導けるものとした。

The diagram illustrates the chemical structure of a polyol unit and its degradation into two fragments. The starting material is a long-chain polyol with a repeating unit of 8 units. It is shown breaking into a C22-C30 polyol unit and a C31-C48 polyol unit. The C22-C30 unit is further shown breaking into L-Diethyl tartrate and  $\alpha$ -D-mannose.

**C22-C48 polyol unit**

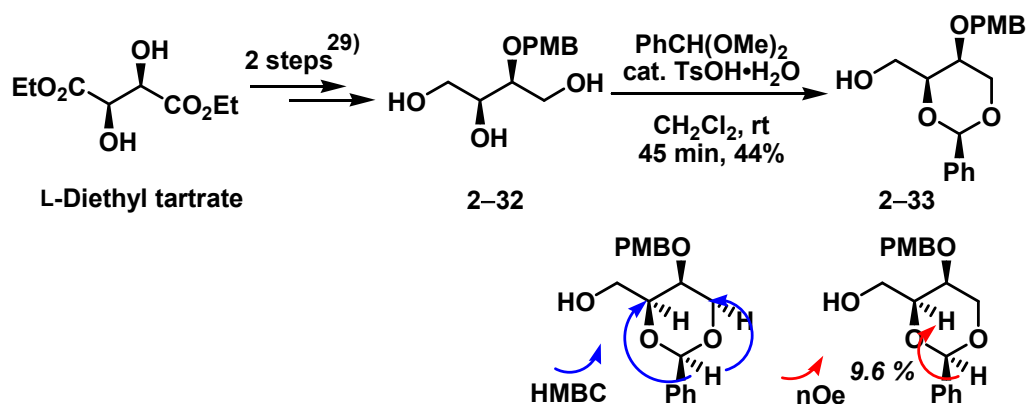
**C22-C30 polyol unit**

**C31-C48 polyol unit**

**L-Diethyl tartrate**

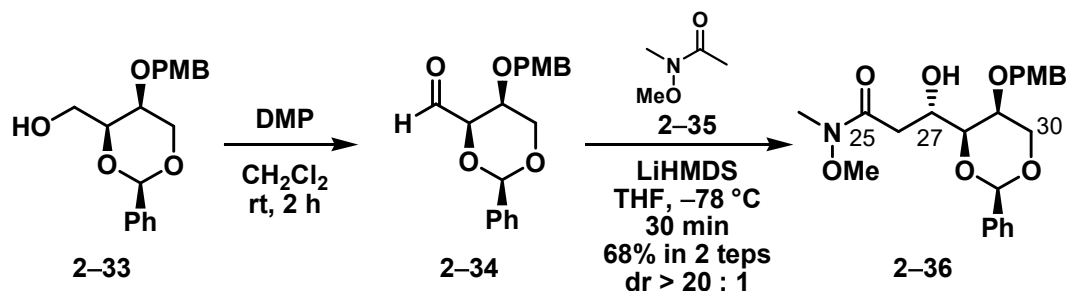
**$\alpha$ -D-mannose**

Figure 2.24 Synthesis of compound 2-33



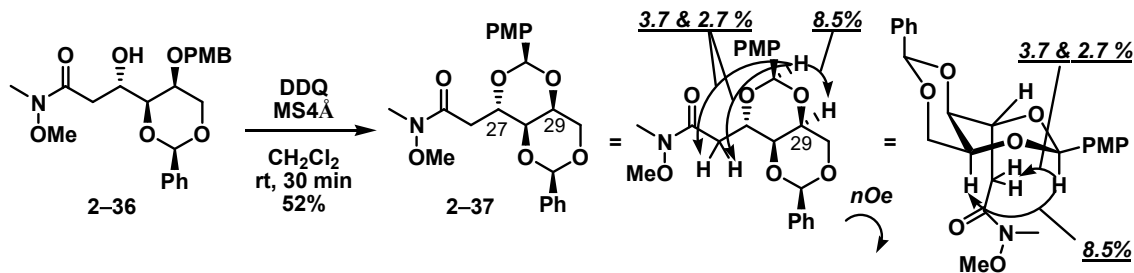
続いて一級水酸基を酸化しアルデヒドへと変換したのち、アミド **2-35** とのアルドール反応を行った(Figure 2.25)。このアルドール反応は立体選択的に反応が進行し、C27 位が所望の立体化学であるアルドール付加体を単一異性体として得た。

Figure 2.25 Synthesis of compound **2-36**



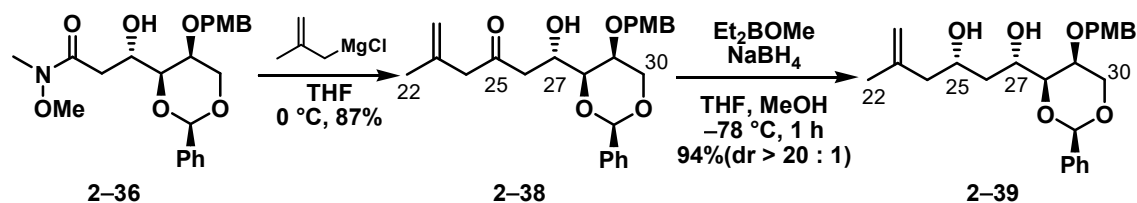
化合物 **2-36** の立体化学を以下の手法を用いて決定した(Figure 2.26)。アルドール付加体 **2-36** に対して脱水条件下 DDQ を作用させることで、パラメトキシベンジリデンアセタールを介する 6 員環構造を構築した。得られた化合物 **2-37** の *n*Oe 相関によって C27 位の立体化学を決定した。

Figure 2.26 Structural determination of compound **2-36**



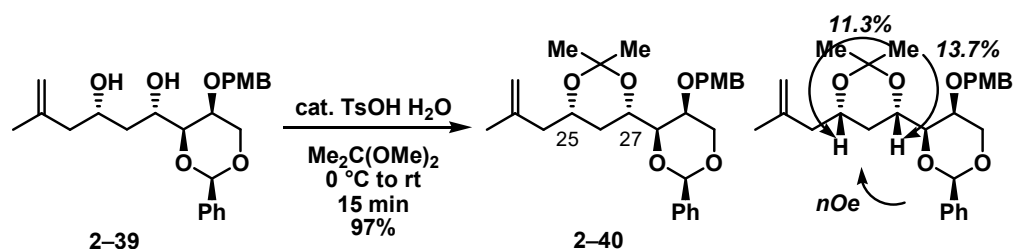
得られたアルドール付加体 **2-36** に対してグリニャール試薬を作用させることで炭素鎖の伸長を行い、化合物 **2-38** を得た(Figure 2.27)。C27 位の水酸基の立体化学を利用し、奈良坂の条件<sup>25)</sup>による還元反応を行うことで 1,3-*syn* のジオールを立体選択的に構築した。

Figure 2.27 Synthesis of compound **2-39**



化合物 **2-39** の立体化学を以下の手法を用いて決定した(Figure 2.28)。ジオールに対してアセトニドで保護したのち、*n*Oe 相関を確認することで C25 位と C27 位が *syn* の関係にあることを確認した。

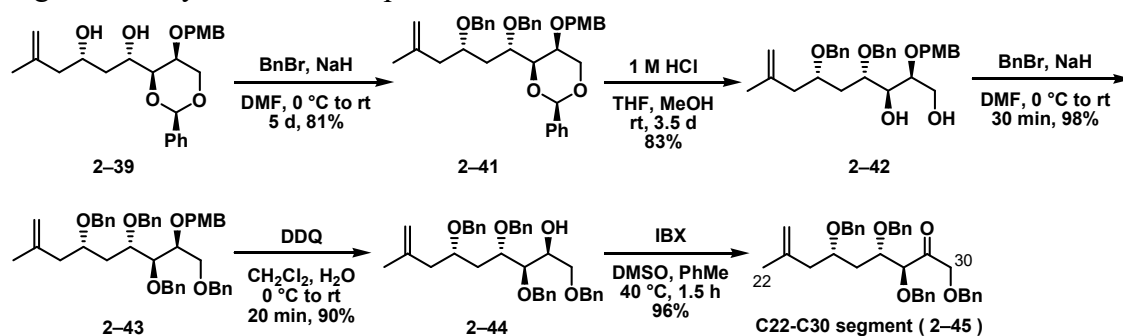
Figure 2.28 Structural determination of compound **2-39**





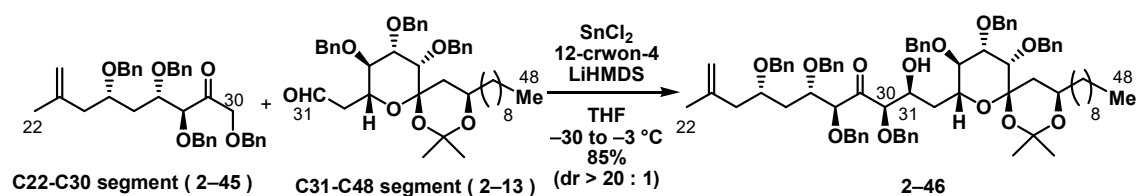
化合物 **2-39** に対して 3 工程を経て、4 つの水酸基を Bn 基で保護し、化合物 **2-43** を合成した(Figure 2.29)。DDQ を用いて PMB 基を官能基選択的に除去し IBX を用いて酸化することによりポリオール型のケトン **2-45** の合成を達成した。

Figure 2.29 Synthesis of compound **2-45**



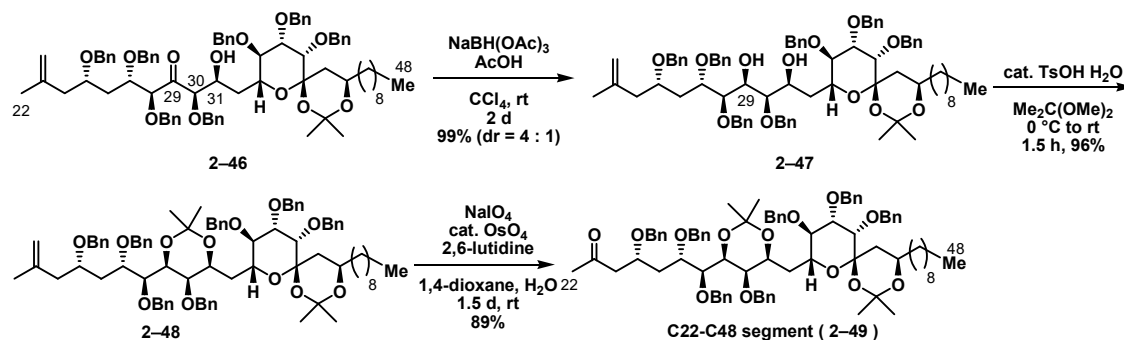
C22-C30 位の骨格を有するポリオール型のケトン **2-45** が得られたため、開発した  $\text{SnCl}_2$  を用いたポリオール型のアルドール反応を行った(Figure 2.30)。これらの基質に対しても高立体選択的に反応が進行し、アルドール付加体 **2-46** を得た。

Figure 2.30 Contiguous polyol aldol reaction with ketone **2-45** and aldehyde **2-13**



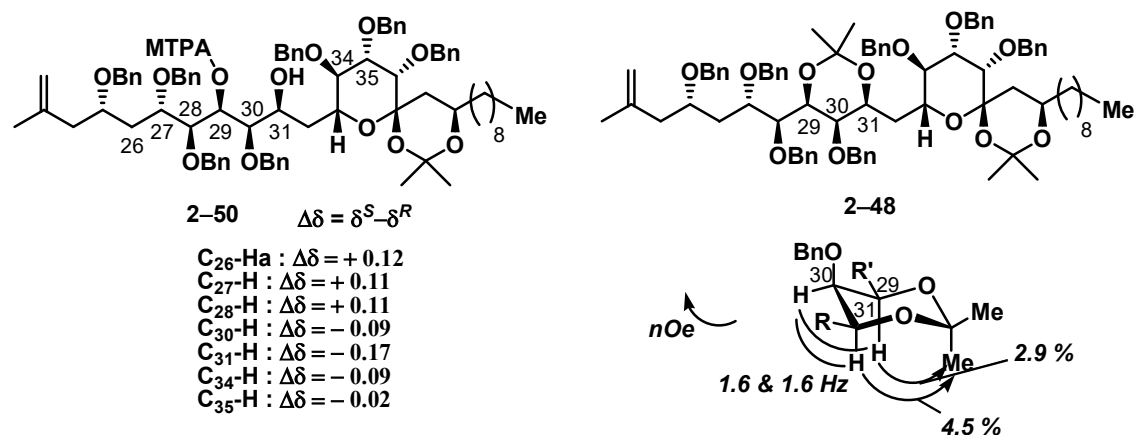
アルドール付加体 **2-46** に対して  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を用いて還元を行い C29 位の立体化学を構築したジオール **2-47** を合成した(Figure 2.30)。ジオールをアセトニドで保護したのち、末端の *exo* オレフィンを Lemieux-Johnson 酸化<sup>30)</sup>によってメチルケトンへと変換することにより、化合物 **2-49** を合成した。これにより最長直線工程数 16 工程にて連続するポリオール骨格を有する C22-C48 位セグメントの合成を達成した。

Figure 2.30 Synthesis of C22-C48 segment 2-49



化合物 **2-48** の立体化学を以下の手法を用いて決定した(Figure 2.31)。ジオール **2-47** に対して、モッシャー試薬を反応させ、C29 位の水酸基を位置選択的にエステル化した。改良モッシャー法<sup>31)</sup>を用いることで、C29 位の水酸基が、所望の立体化学であることを確認した。また、C29 位及び C31 位の水酸基をアセトニドで保護した化合物 **2-48** の *nOe* 相関を確認することで、C29、C30、C31 位の水酸基が全て *syn* の関係にあることを確認した。

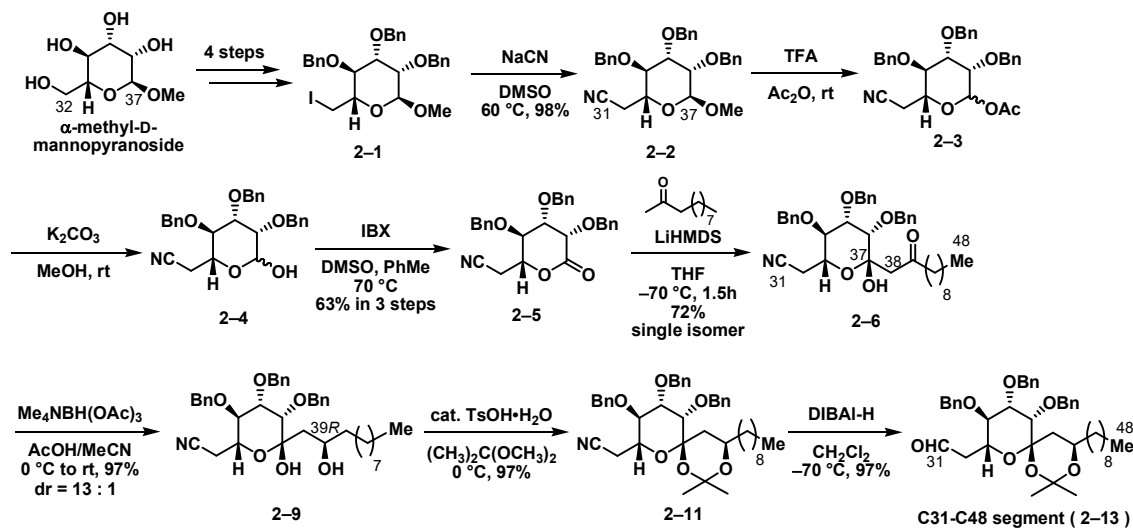
Figure 2.31 Structural determination of compound 2-48



## 2.5 C22-C48 位セグメントの合成スキーム

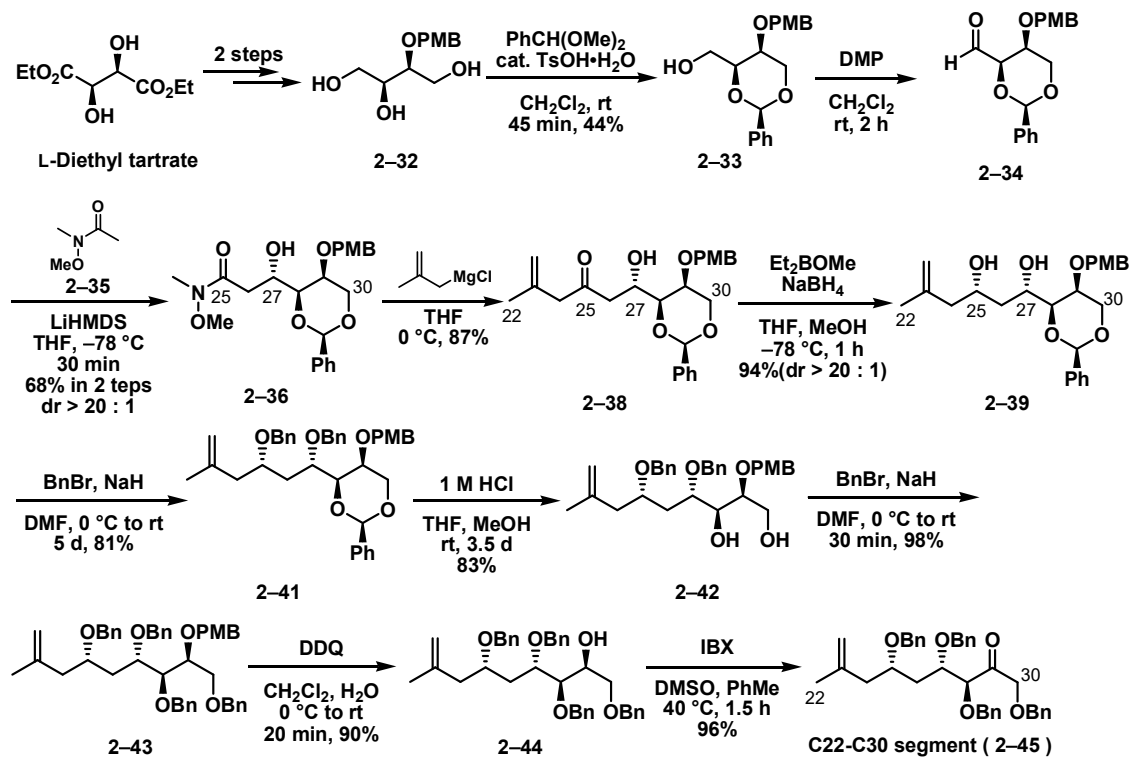
アフラスタチン A の C22-C48 位セグメントの合成経路を以下にまとめる。筆者は、出発物質である  $\alpha$ -メチル-D-マンノピラノシドから 12 工程で C31-C48 位セグメントの合成を行った(Figure 2.32)。

Figure 2.32 Synthesis of C31-C48 segment



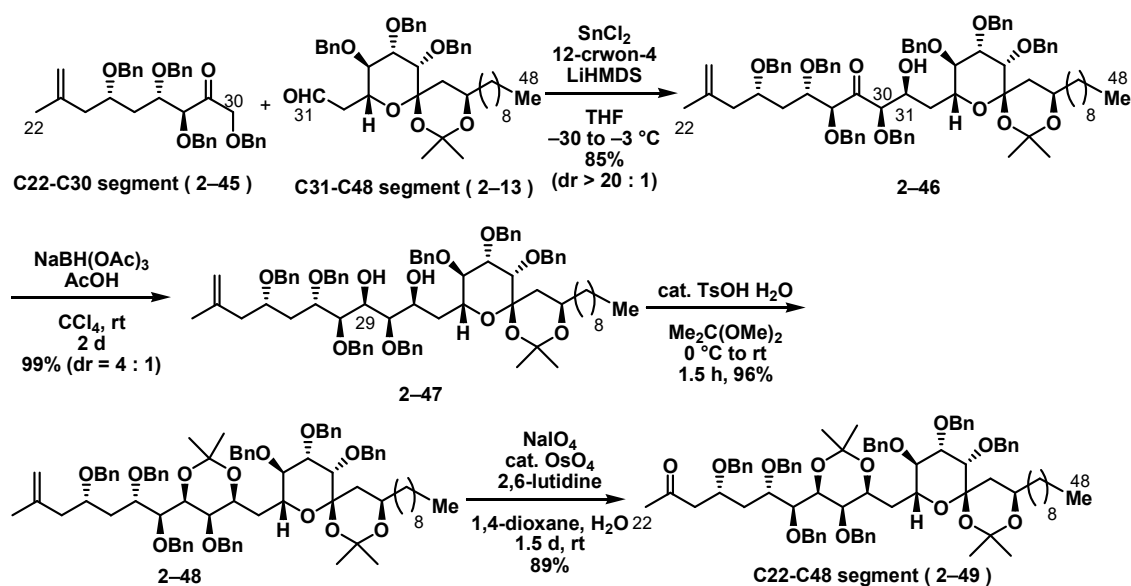
また、C22-C30 位セグメントは L-酒石酸ジエチルエステルから 12 工程で合成を行った(Figure 2.33)。

Figure 2.33 Synthesis of C22-C30 segment



C22-C30 位セグメントと C31-C48 位セグメントのカップリングを含む 4 工程によって C22-C48 位セグメントの合成を行った(Figure 2.34)。これにより最長直線工程数 16 工程で C22-C48 位セグメントの合成を達成した。

Figure 2.34 Synthesis of C22-C48 segment



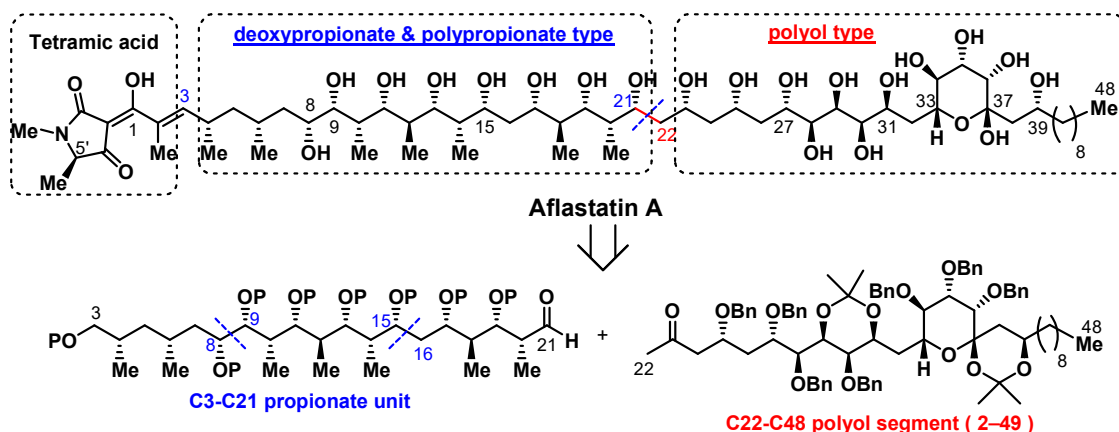
### 第3章 プロピオネート骨格を有するアフラスタチン A の C3-C21 位セグメントの合成

#### 3.1 合成戦略

##### 3.1.1 逆合成解析

アフラスタチン A の逆合成解析を以下に示す(Figure 3.1)。アフラスタチン A の C2-C3 位にあたるオレフィンは、水素添加の条件で速やかに還元されることをモデル実験により確認している。筆者が合成したポリオール型のセグメントは Bn 系の保護基を必要とするため、Bn 基の除去の際に水素添加の工程を必要とする。そのため、テトラミン酸骨格の構築は合成の終盤で行うこととし、それ以前の工程で Bn 基の除去を行うことを計画した。オレフィン部位を含まない C3-C48 位の骨格を 2 つのセグメントに分け、それぞれを収束させることで合成することとした。2 つのセグメントは、第 2 章で合成した C22-C48 位セグメント 2-49 とプロピオネートやデオキシプロピオネートの骨格を有する C3-C21 位セグメントに設定した。

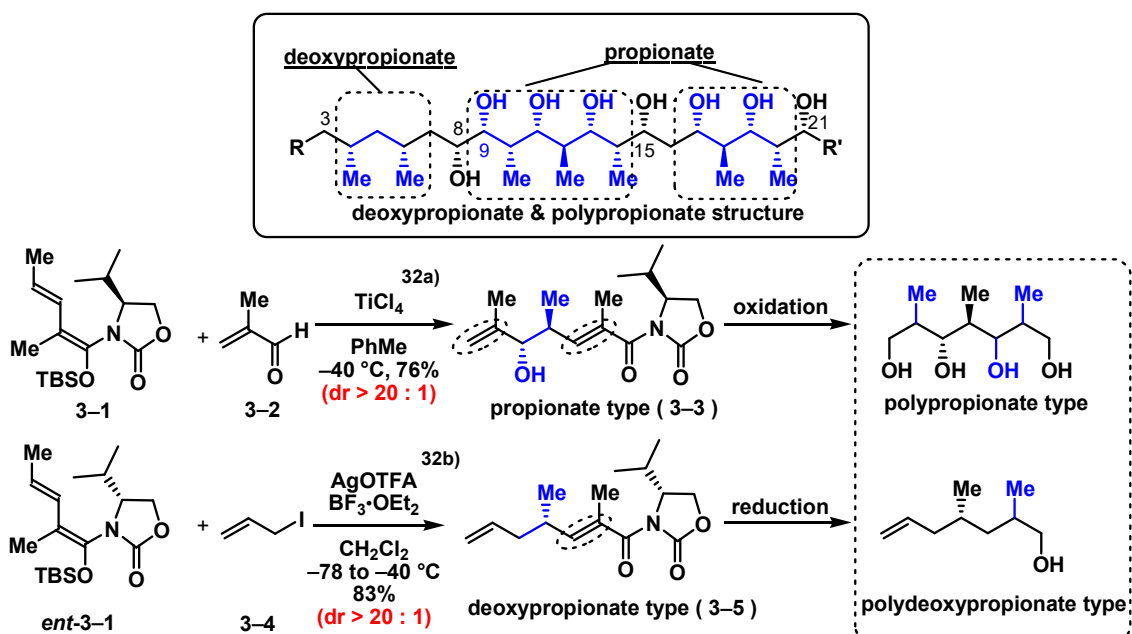
Figure 3.1 Retrosynthesis of aflastatin A



### 3.1.2 連続するプロピオネート骨格構築の合成戦略

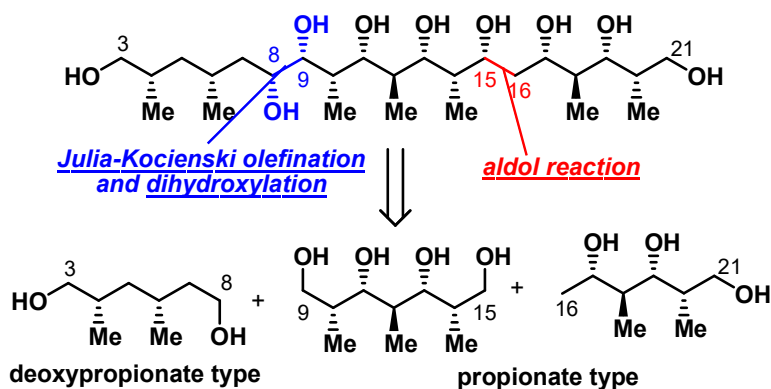
アフラスタチン A の C3-C21 位までの骨格にはデオキシプロピオネートやプロピオネートの立体化学のパターンが含まれている(Figure 3.2)。筆者は、当研究室で開発された遠隔不斉誘導反応<sup>32)</sup>を応用することで、これらの骨格を構築することとした。遠隔不斉誘導反応は、不斉素子を有するシリルジエノールエーテル **3-1** をルイス酸存在下、アルデヒドやアリルハライドと反応させることで不斉点から遠隔位の位置に立体化学を構築する反応である。アルデヒドとの反応<sup>32a)</sup>では、*anti* のプロピオネート骨格を有する化合物 **3-3** のようなアルドール付加体を高立体選択的に与える。アリルハライドとの反応<sup>32b)</sup>では、デオキシプロピオネート骨格を有する化合物 **3-5** のようなアルキル化体を高立体選択的に与える。筆者は、これらの生成物が、環境の異なる 2 種類のオレフィンに有していることに着目した。2 種類のオレフィンは電子的にも、立体空間的にも異なる特徴を有している。これらの特徴を踏まえ、オレフィンを位置選択的かつ立体選択的に酸化還元することができれば、酸化により連続するプロピオネート骨格を、還元により連続するデオキシプロピオネートの骨格を網羅的に構築できると考えた。この手法は炭素鎖の伸長工程を必要としないため、効率的な合成法となる。また、一つの出発物質から、様々な鎖状ポリケチドの構造を構築することが可能となり、天然物の立体化学の決定や構造活性相関研究への応用が用意となる。この手法を確立することで、C3-C21 位セグメントの骨格構築を行うこととした。

Figure 3.2 Synthetic plan of deoxypropionate and propionate structure



C3-C21 位セグメントの逆合成解析を以下に示す(Figure 3.3)。筆者は C3-C21 位の骨格を 3 つのセグメントに分け、収束させることで合成することとした。これら 3 つのセグメントは前述の合成戦略に従い、遠隔不斉誘導反応に続くオレフィンの酸化還元によって、一挙に構築することとした。各セグメントのカップリングは以下の方法で行うこととした。C8-C9 位は 1,2-*syn* のジオールを有する。この骨格は *E*-オレフィンのジヒドロキシ化によって構築するとし、*E*-オレフィンののは Julia-Kocienski 反応による、C8-C9 位間のカップリングの際に構築することとした。C15-C16 位間のカップリングはアルドール反応によって行うこととした。

Figure 3.3 Retrosynthesis of C3-C21 segment

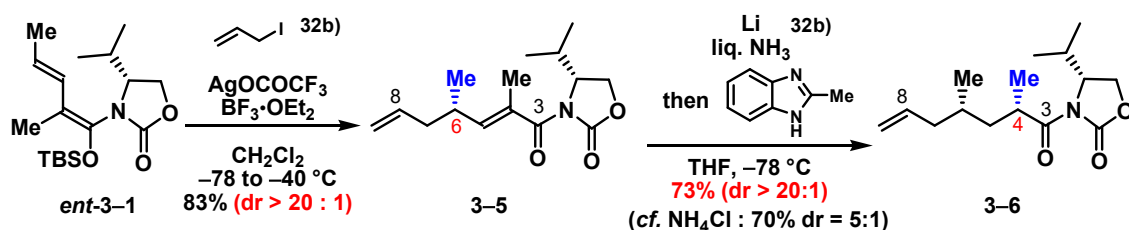




### 3.2 連続デオキシプロピオネート骨格の構築

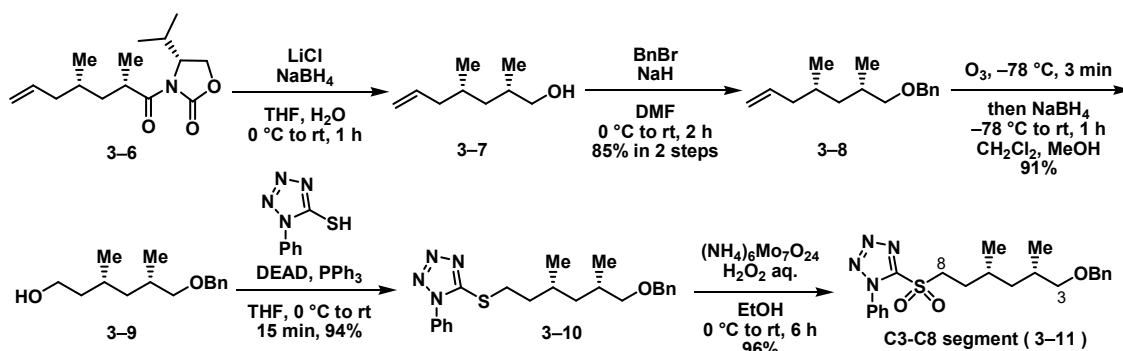
連続デオキシプロピオネート骨格の構築について以下に示す(Figure 3.4)。既知の条件<sup>32b)</sup>であるヨウ化アリルとシリルジエノールエーテル **ent-3-1** との遠隔不斉誘導型アルキル化反応により、化合物 **3-5** を立体選択的に構築した。2 種類のオレフィンに対して、Birch 還元により不飽和イミド部位のみを官能基選択的に還元することで、連続デオキシプロピオネート骨格を構築した。Birch 還元の際、嵩高いプロトン源として2-メチルベンズイミダゾールを用いる<sup>32b)</sup>ことで立体選択的に反応が進行し、化合物 **3-6** を高立体選択的に合成することに成功した。

Figure 3.4 Synthesis of polydeoxypropionate



合成した化合物 **3-6** を利用して C3-C8 位セグメントの合成を行った(Figure 3.5)。化合物 **3-6** の不斉補助基を還元により除去したのち、1 級水酸基を Bn 基で保護し化合物 **3-8** を合成した。末端オレフィンにオゾンを用いて酸化開裂し、還元を行うことで化合物 **3-9** を得た。生じた 1 級水酸基を光延反応によりスルフィドへと変換した。スルフィドをモリブデンによって酸化することで PT-スルホンへと変換し、デオキシプロピオネート骨格を有するカップリング前駆体 **3-11** を 7 工程で構築した。

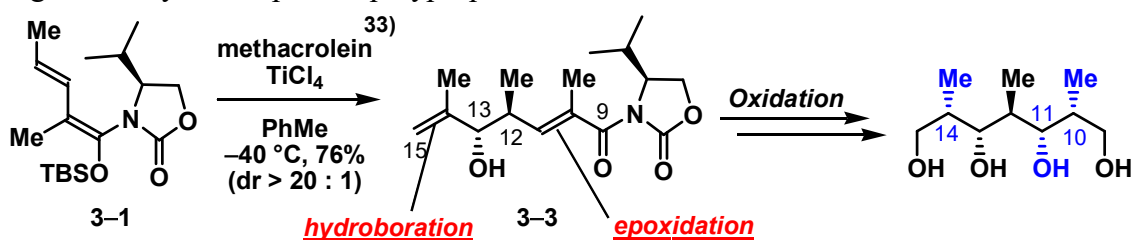
Figure 3.5 Synthesis of C3-C8 segment 3-19



### 3.3 連続プロピオネート骨格の構築

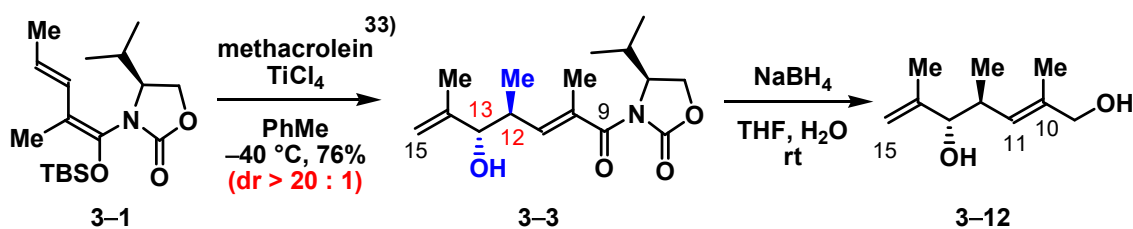
連続プロピオネート骨格の構築手法を以下に示す。この骨格をオレフィンの酸化によって構築することとした(Figure 3.6)。メタクロレインとシリルジエノールエーテルとの遠隔不斉誘導反応<sup>32a)</sup>によって得られる既知化合物 **3-3**<sup>33)</sup>は 2 つのオレフィンを有する。末端の *exo* オレフィンにヒドロホウ素化反応によって酸化することで、C14 位の立体化学を構築することとした。内部の 3 置換オレフィンはエポキシ化によって酸化し、エポキシドの開裂により C10 及び C11 位の立体化学を構築することとした。

Figure 3.6 Synthetic plan of polypropionate structure



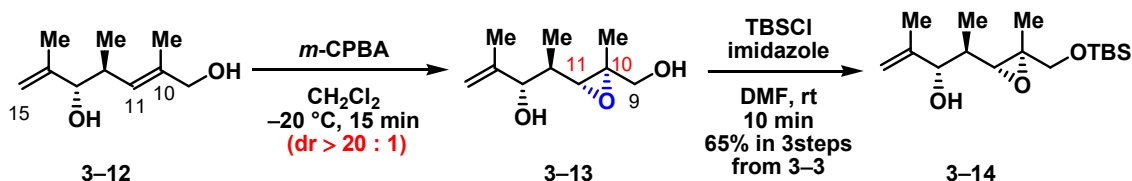
実際の合成について以下に示す。まず、当研究室で開発された遠隔不斉誘導反応<sup>32a)</sup>により、*anti* のプロピオネート骨格を有する化合物 **3-3**<sup>33)</sup>を合成した(Figure 3.7)。続いて還元により不斉補助基を除去し、ジオール **3-12** を合成した。

Figure 3.7 Synthesis of compound 3-12



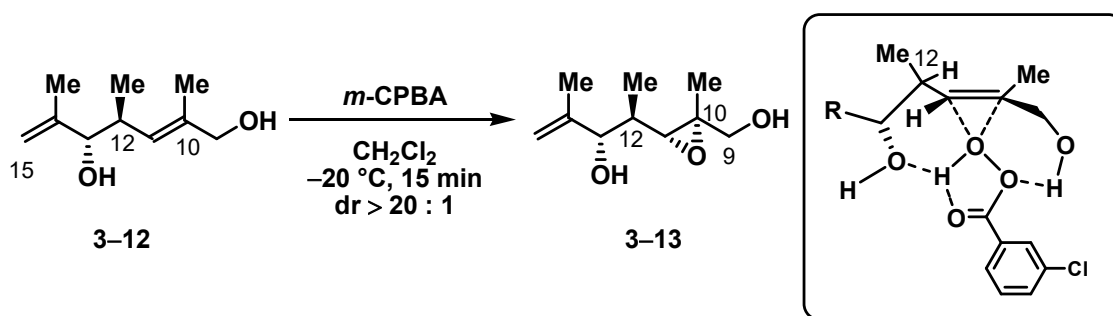
ジオール **3-12** に対して *m*-CPBA を作用させることで、位置選択的かつ立体選択的に 3 置換オレフィンのエポキシ化<sup>34)</sup>を行い、一級水酸基を TBS 基で保護することで化合物 **3-14** を合成した(Figure 3.8)。 *m*-CPBA を用いたエポキシ化の場合、電子豊富なオレフィンの方が反応性に富む。ジオール **3-12** 中には *exo* オレフィンと 3 置換オレフィンの 2 種類のオレフィンが共存しているが、3 置換オレフィンの方が電子豊富なオレフィンであるため、低温条件下では位置選択的に反応が進行する。

Figure 3.8 Regioselective and diastereoselective epoxidation



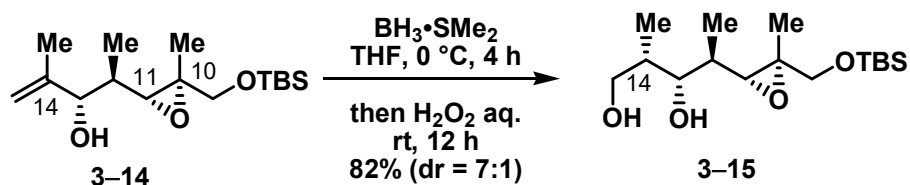
エポキシ化の立体選択性は以下の反応機構で進行したと考えられる(Figure 3.9)。1,3-アリル反発を考慮した Houk のモデル<sup>35)</sup>により、C12 位のプロトンがオレフィンと同一平面上に並ぶコンフォメーションを取ると推測される。*m*-CPBA は 2 つの水酸基と水素結合を介しながら近づき、オレフィンのエポキシ化が進行する。2 級水酸基を有する側鎖は Houk のモデルによってオレフィンの下側に固定されているため、*m*-CPBA が下側から近づき、立体選択的に反応が進行していると考えられる。

Figure 3.9 Proposed mechanism of epoxidation



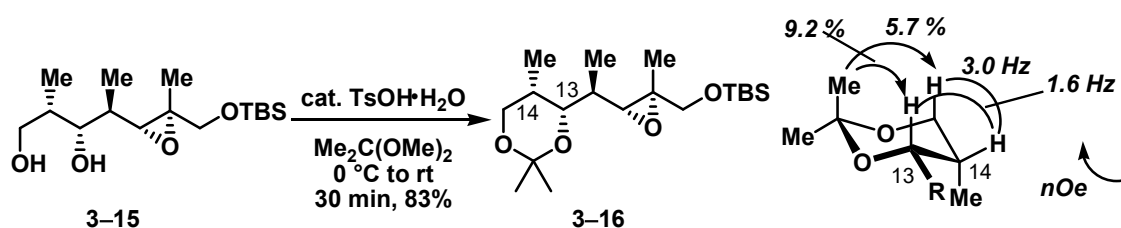
続いて *exo* オレフィンに対してヒドロホウ素化反応を行うことで、C14 位の立体化学を構築することとした(Figure 3.10)。化合物 3-14 に対して、ボラン・ジメチルスルフィド錯体を作用させることで、高立体選択的に酸化を進行させ、所望の立体化学を有する化合物 3-15 を得た。

Figure 3.10 Hydroboration of *exo*-olefin



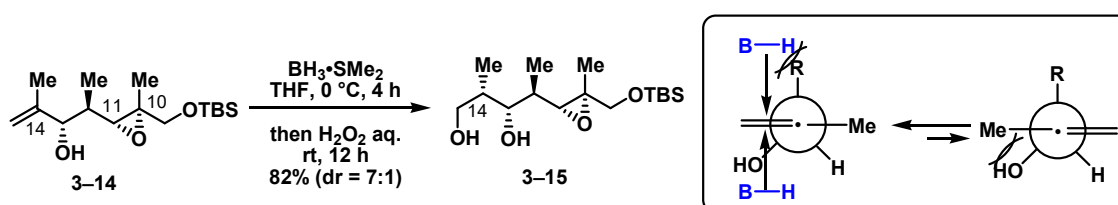
化合物 3-15 の立体化学は以下の方法で確認した(Figure 3.11)。化合物 3-15 のジオールをアセトニドで保護し、6 員環を構築した。C13-C14 位のプロトン間の結合定数が 1.6 Hz であったため、C13 位と C14 位が *syn* の関係にあることを確認した。

Figure 3.11 Structural determination of compound 3-15



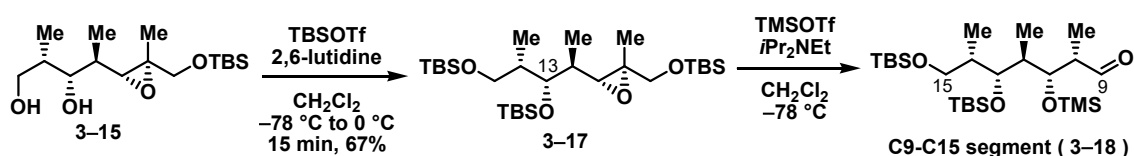
ヒドロホウ素化の立体選択性の発現機構を以下に示す(Figure 3.12)。最も嵩高い炭素鎖は *exo* オレフィンとの反発を避けるために直行したコンフォメーションを取る。その際、Me 基と水酸基との反発は、*exo* オレフィンと水酸基の反発よりも大きくなるため、水酸基はオレフィン側を向くことが知られている<sup>36)</sup>。このコンフォメーションにおいて、ホウ素が側鎖側から近づく方が、水酸基側から近づくよりも立体反発が大きくなるため、ホウ素は水酸基側から近づく。これにより所望の立体選択性が発現したと考えられる。

Figure 3.12 Proposed mechanism of hydroboration



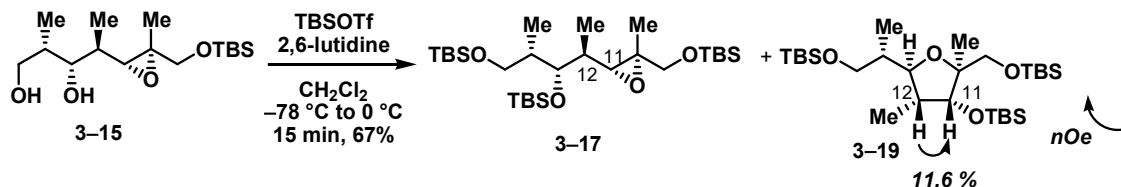
化合物 3-15 のジオールを TBS 基で保護し、化合物 3-17 を合成した(Figure 3.13)。続くセミピナコール転位反応の際、C13 位の保護基が TBS 基ではなく TES 基や TMS 基の場合、エポキシドの開環による 5 員環の生成が優先してしまう。そのため、TBS 基を用いなければ所望のアルデヒドが得られないことが確認された。化合物 3-17 に対して Jung らによって報告されたシリルトリフラートを用いたセミピナコール転位反応<sup>37)</sup>を行うことで、エポキシドの開環、水酸基の保護、アルデヒドの構築を一挙に行いアルデヒド 3-18 を得た。これにより連続するプロピオネート骨格を有する C9-C15 位セグメント 3-18 を 7 工程にて構築することに成功した。

Figure 3.13 Synthesis of C9-C15 segment



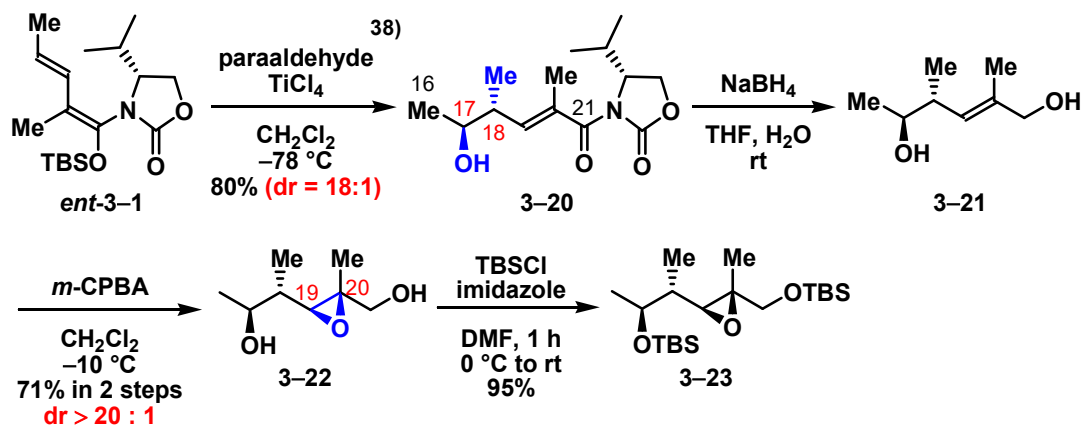
化合物 **3-15** の保護の際、副生成物として環化体 **3-19** が生成する(Figure 3.15)。C11 位と C12 位のプロトン間に *nOe* の相関がみられることから、C12 位が所望の立体化学であることを確認した。

Figure 3.15 Structural determination of C11 position



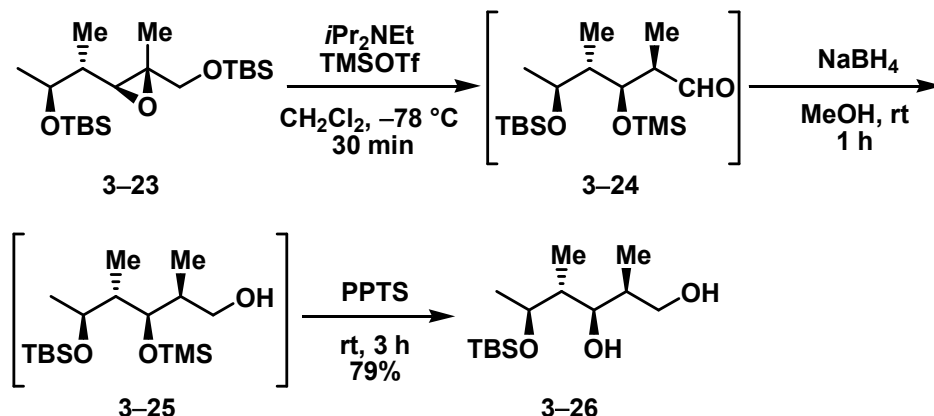
C16-C21 位の骨格は連続するプロピオネート骨格を有しているため、C9-C15 位のプロピオネート骨格と同様の手法を用いることで合成を行った(Figure 3.16)。シリルジエノールエーテル *ent*-**3-1** とパラアルデヒドとの遠隔不斉誘導型アルドール反応<sup>38)</sup>により、*anti* のプロピオネート骨格を有する化合物 **3-20** を合成した。還元により不斉素子を除去し、*m*-CPBA を用いて立体選択的にエポキシ化を行うことで化合物 **3-22** を合成した。2つの水酸基を TBS 基で保護することで化合物 **3-23** を合成した。

Figure 3.16 Synthesis of compound **3-23**



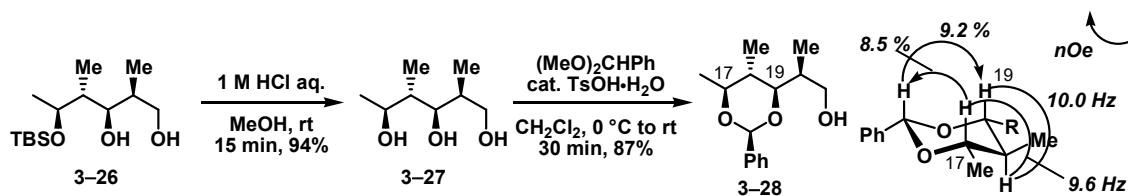
化合物 **3-23** に対してセミピナコール転位反応を行うことでアルデヒドへと変換した(Figure 3.17)。アルデヒド **3-24** は不安定な化合物であるため、系中で還元し、TMS 基を酸性条件下で除去することで、ジオール **3-26** を合成した。

Figure 3.17 Synthesis of compound 3-26



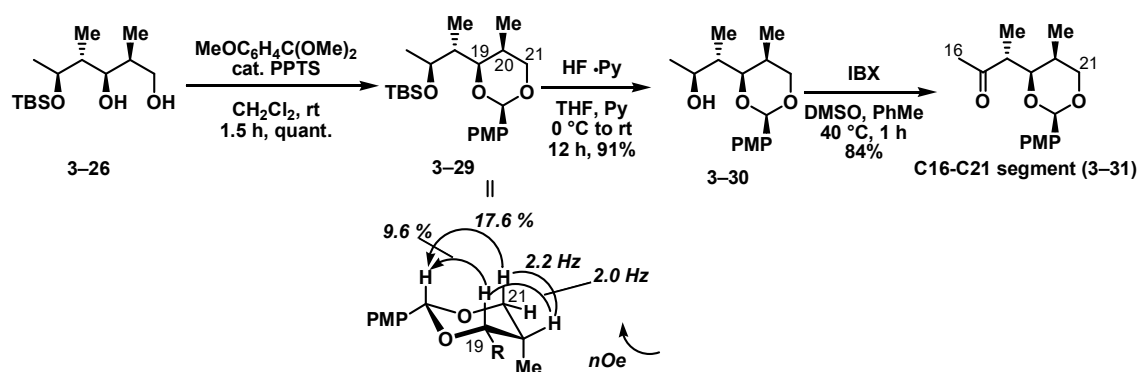
化合物 **3-26** の立体化学は以下の手法を用いて確認した(Figure 3.18)。強酸条件下 TBS 基を除去しトリオール **3-27** を合成した。トリオール **3-27** に対してベンジリデンアセタール保護を行った結果、2 級水酸基である C17 位及び C19 位が保護された化合物 **3-28** が位置選択的に得られた。nOe 相関により C17 位及び C19 位が *syn* の関係にあることを確認した。

Figure 3.18 Structural determination of compound 3-26



化合物 **3-26** のジオールをパラメトキシベンジリデンアセタールによって保護することで化合物 **3-29** を合成した(Figure 3.19)。化合物 **3-29** の C19-C20 位プロトン間の結合定数が 2.2 Hz であることから C19-C20 位の立体化学が *syn* の関係にあることを確認した。化合物 **3-29** の TBS 基を HF・Py を用いて除去したのち、IBX を用いて酸化することで C16-C21 位セグメント **3-31** を合成した。以上のように、遠隔不斉誘導反応に続くオレフィンの酸化により、連続するプロピオネート骨格を有する C9-C15 位及び C16-C21 位セグメントを短工程で合成することに成功した。

Figure 3.19 Synthesis of C16-C21 segment 3-31

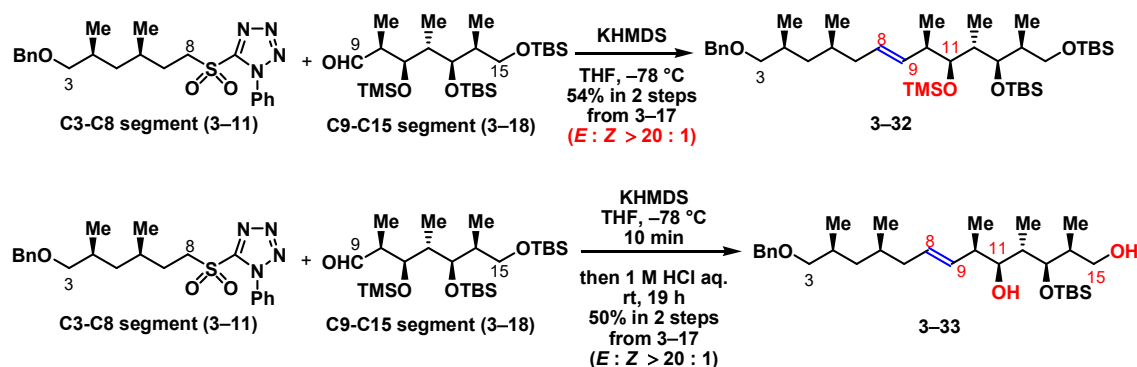




### 3.4 C3-C21 位セグメントの合成

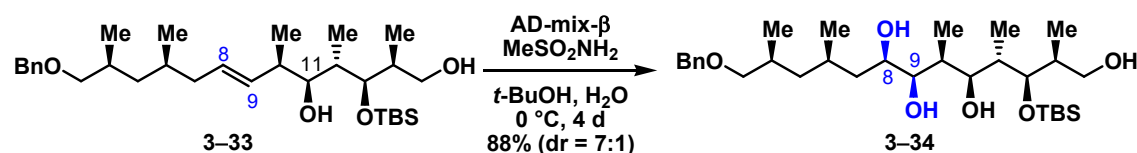
C3-C21 位セグメントの合成に必要なすべてのカップリング前駆体を合成したため、それぞれのカップリングを行った。C3-C8 位セグメント及び C9-C15 位セグメントのカップリングは、Julia-Kocienski 反応<sup>39)</sup>により行った(Figure 3.16)。これらの基質に対しては、KHMDS を塩基として用いた場合が有効的であり、*E* オレフィンを選択的に構築し、化合物 **3-32** を得た。得られた *E* オレフィンに対してジヒドロキシ化をすることで C8-C9 位のジオールの立体化学を構築することとした。しかし、化合物 **3-32** は C11 位に嵩高い置換基を有しているため、オレフィンの酸化反応の反応性が著しく低下していることが分かった。そこで、C11 位の TMS 基を酸条件で除去したのち、ジヒドロキシ化を行うこととした。Julia-Kocienski 反応の反応停止の際に、塩酸を用いることで C11 位及び C15 位のシリル基を除去し、化合物 **3-33** を得た。

Figure 3.16 Julia-Kocienski reaction



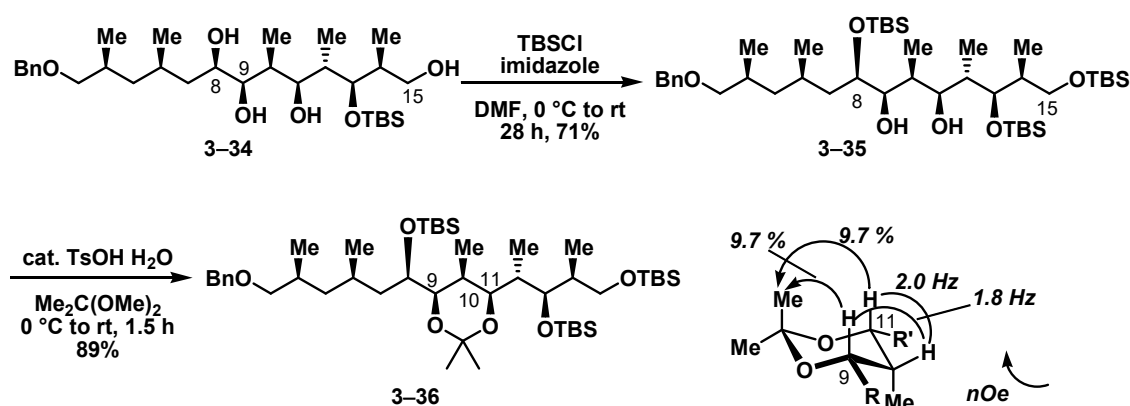
化合物 **3-33** に対してシャープレス不斉ジヒドロキシ化反応<sup>40)</sup>を行うことで C8-C9 位の立体化学を構築することとした(Figure 3.17)。C11 位の水酸基を無保護にすることで、反応性、立体選択性が向上し、立体選択的に化合物 **3-34** を合成することに成功した。

Figure 3.17 Sharpless asymmetric dihydroxylation



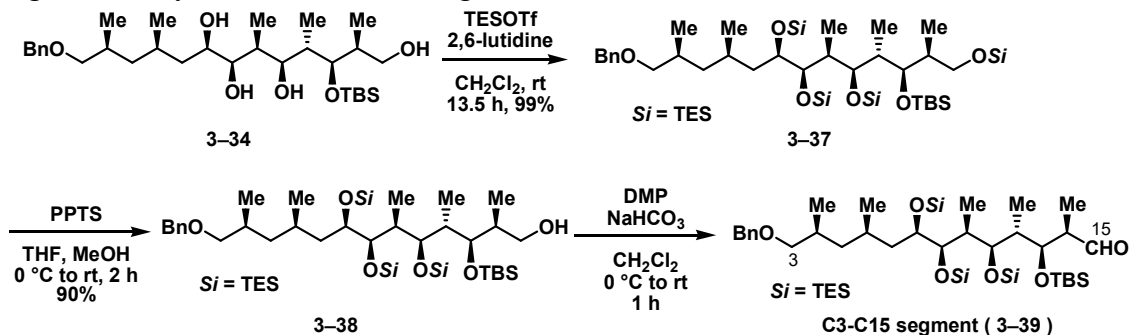
化合物 **3-34** の立体化学は以下の方法で決定した(Figure 3.18)。まず、C8 位及び C15 位の水酸基を位置選択的に TBS 基で保護して、化合物 **3-35** を合成した。C9 位及び C11 位の 1,3-ジオールをアセトナイドで保護し、化合物 **3-36** を合成した。アセトニドの一方の Me 基と C9 位及び C11 位のプロトンとの *nOe* 相関が確認されたことと、C9-C10 位及び C10-C11 位プロトン間の結合定数がそれぞれ 1.8 Hz、2.0 Hz であることから、C9-C11 位の全ての立体化学が *syn* の関係にあることを確認した。

Figure 3.18 Structural determination of compound 3-34



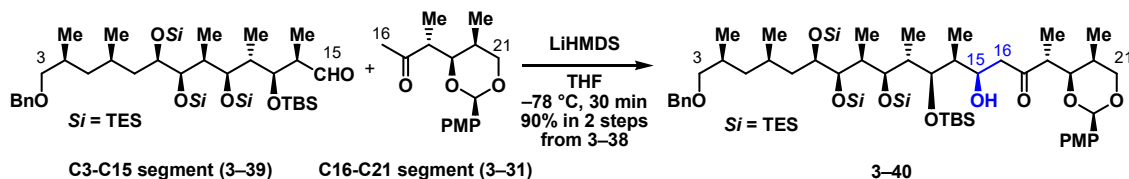
化合物 **3-34** の全ての水酸基を TES 基で保護し、1 級水酸基の TES 基のみを酸条件下除去することで化合物 **3-38** を合成した(Figure 3.19)。DMP を用いて水酸基を酸化しアルデヒドへと変換することで C3-C15 位セグメント **3-39** の合成を達成した。

Figure 3.19 Synthesis of C3-C15 segment 3-41



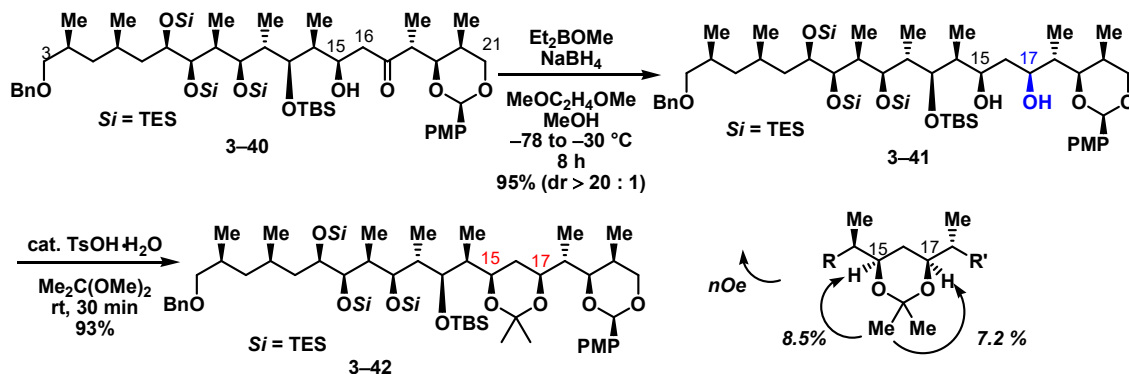
得られたアルデヒド **3-39** とケトン **3-31** をアルドール反応によってカップリングさせることとした(Figure 3.20)。LiHMDS を塩基として用いた結果、所望の立体化学を有するアルドール付加体 **3-40** が立体選択的に得られた。この反応は Felkin-Anh モデル<sup>41)</sup>によって反応が進行し、C15 位の立体選択性が発現したと k 考えられる。

Figure 3.20 Aldol reaction with aldehyde **3-39** and ketone **3-31**



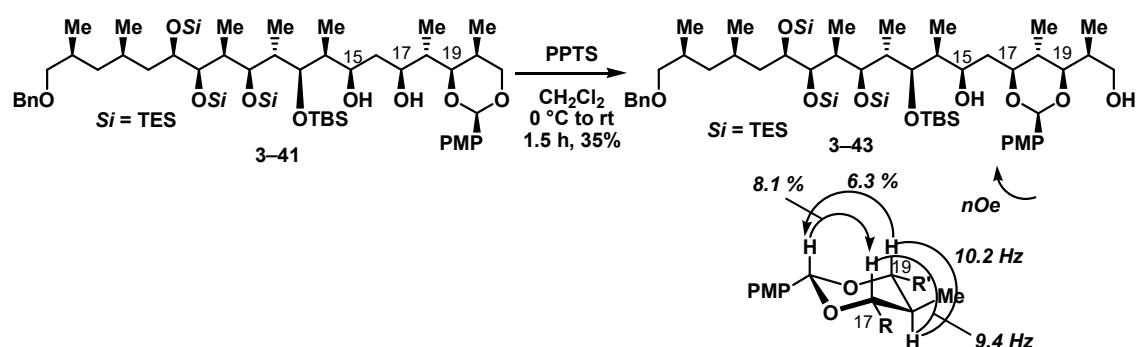
化合物 **3-40** を奈良坂の条件<sup>25)</sup>によって還元することで 1,3-*syn* のジオールを立体選択的に構築した(Figure 3.21)。通常、奈良坂の条件では THF を溶媒として用いることが一般的であるが、この基質ではエチレングリコールジメチルアセタールを溶媒として用いることでより高い立体選択性で反応を進行させることに成功した。ジオールをアセトニドで保護することで化合物 **3-42** を合成した。アセトニド体の *nOe* 相関により、C15-C17 位が 1,3-*syn* のジオールであることを確認した。

Figure 3.21 Narasaka reduction



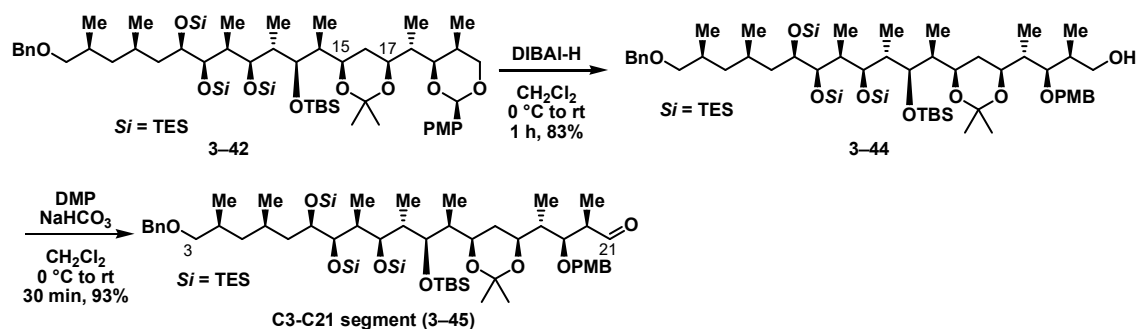
化合物 **3-41** に対して、PPTS を作用させると末端のパラメトキシベンジリデンアセタール基が内部に転位し、C17 位と C19 位が保護された化合物 **3-43** が得られた(Figure 3.22)。化合物 **3-43** の nOe 相関を確認することにより C17 位と C19 位の立体化学が *syn* の関係にあることを確認するした。これにより、C15 位及び C17 位の立体化学が所望のものであることを証明した。

Figure 3.22 Structural determination of compound 3-41



化合物 **3-42** のパラメトキシベンジリデンアセタール基を DIBAL-H を用いて還元することで化合物 **3-44** を合成した(Figure 3.23)。1 級水酸基を酸化しアルデヒドへと変換することで C3-C21 位セグメント物 **3-45** を合成した。これにより、最長直線工程数 17 工程にて、連続するプロピオネートやデオキシプロピオネートの骨格を有するアフラスタチン A の C3-C21 位セグメントの合成を達成した。

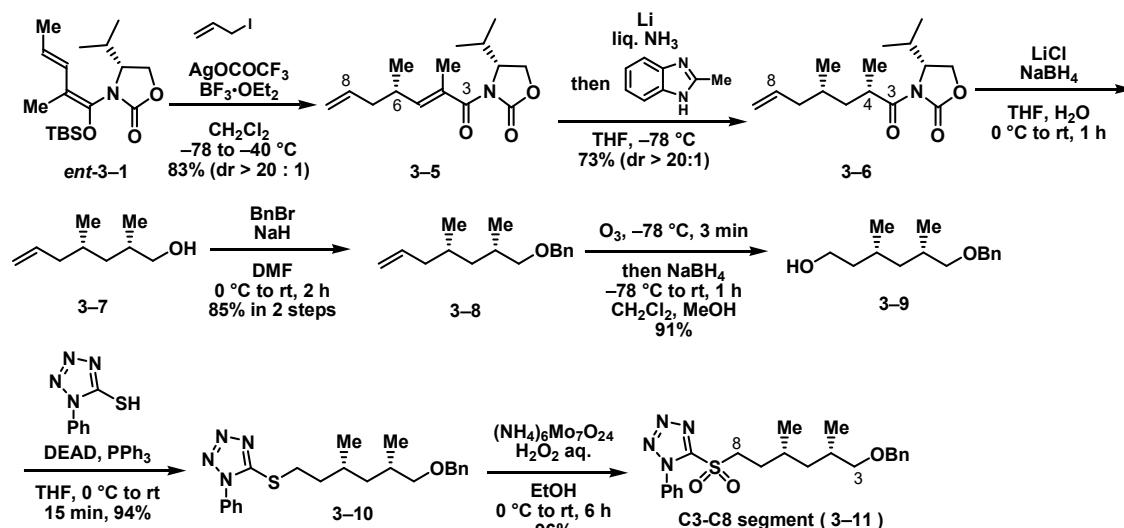
Figure 3.23 Synthesis of C3-C21 segment 3-45



### 3.5 C3-C21 位セグメントの合成スキーム

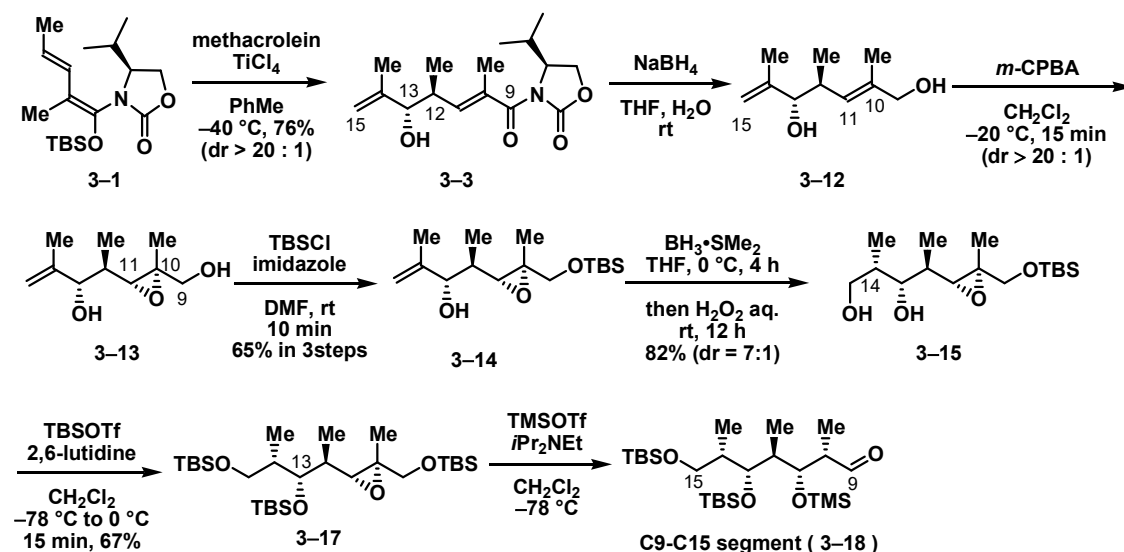
アフラスタチン A の C3-C21 位セグメントの合成経路を以下にまとめる。筆者は、シリルジエノールエーテル *ent*-3-1 から 7 工程で C3-C8 位セグメントの合成を行った(Figure 3.24)。

Figure 3.24 Synthesis of C3-C8 segment



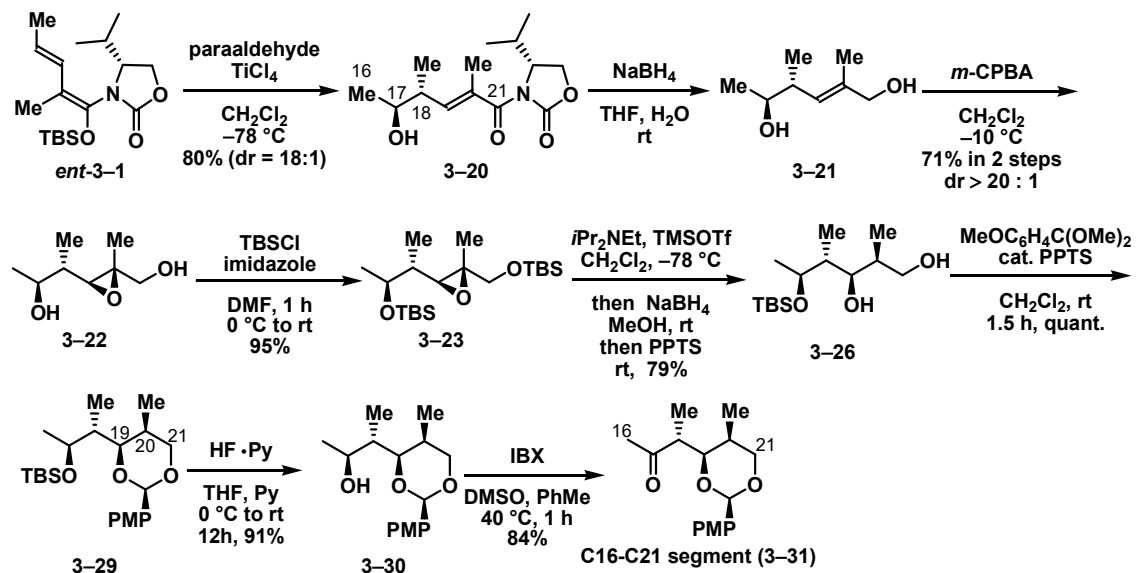
C9-C15 位セグメントは、シリルジエノールエーテル 3-1 から 7 工程を経て合成を行った(Figure 3.25)。

Figure 3.25 Synthesis of C9-C15 segment



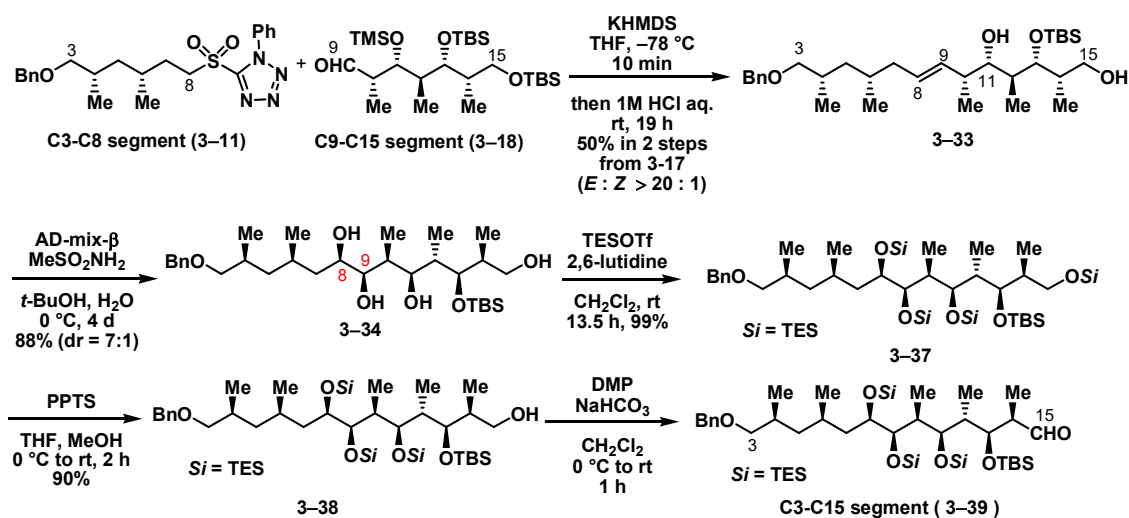
シリルジエノールエーテル *ent*-3-1 から 8 工程で C16-C21 位セグメントの合成を行った(Figure 3.26)。

Figure 3.26 Synthesis of C16-C21 segment



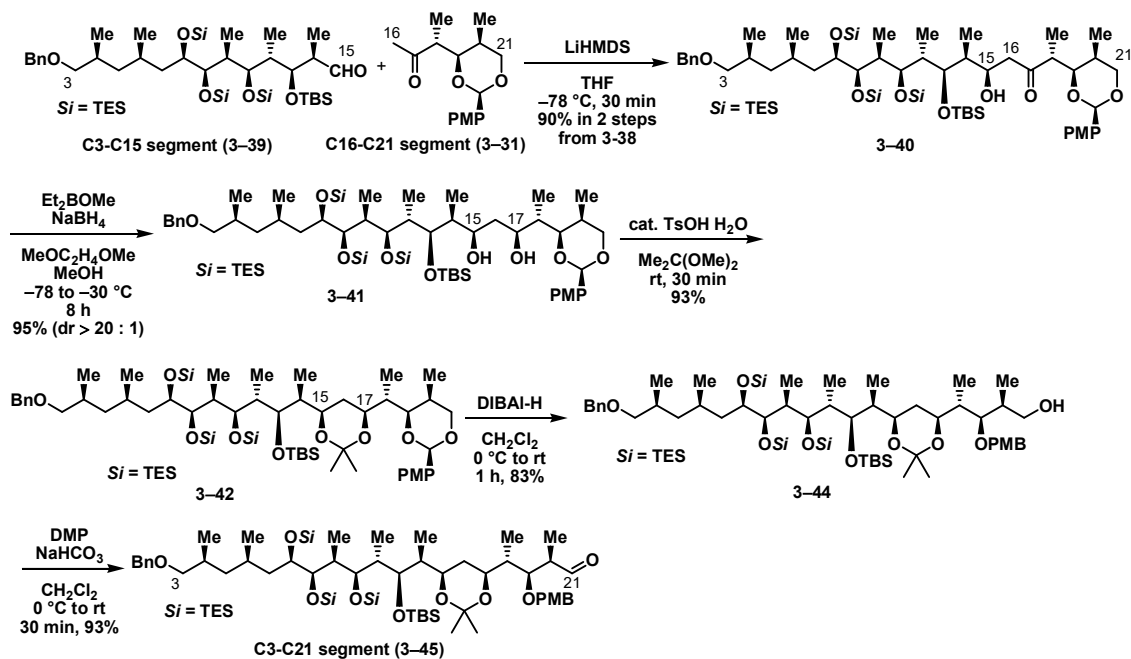
C3-C8 位セグメント及び C9-C15 位セグメントのカップリングを含む 5 工程により C3-C15 位セグメントを合成した(Figure 3.27)。

Figure 3.27 Synthesis of C9-C15 segment



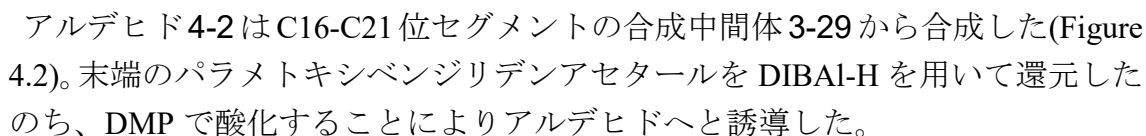
C3-C15 位セグメント及び C16-C21 位セグメントのカップリングを含む 5 工程により C3-C21 位セグメントの合成を達成した(Figure 3.28)。

Figure 3.28 Synthesis of C3-C21 segment



#### 4.1 C3-C21 位セグメント及び C22-C48 位セグメントのカップリング反応

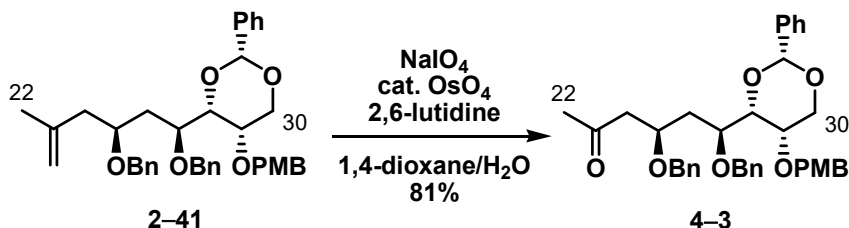
Figure 4.1 Design of model compounds of aldol reaction





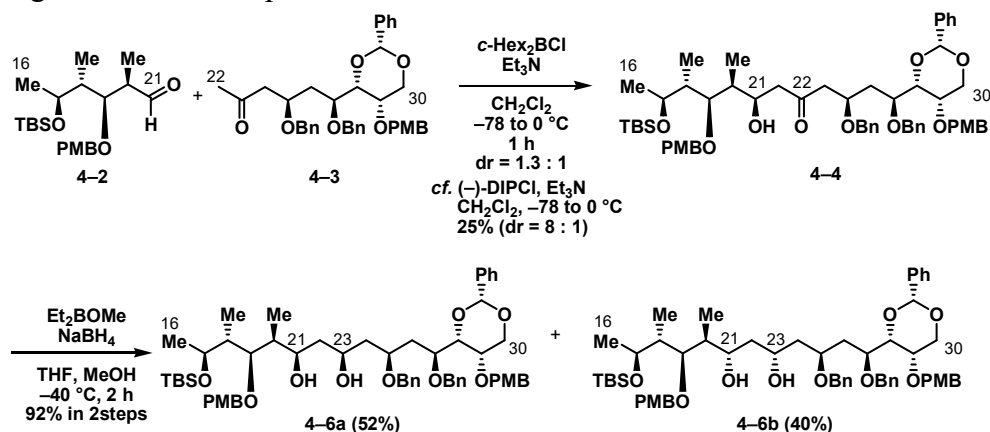
ケトン **4-3** は C22-C30 位セグメントの合成中間体 **2-41** から合成した(Figure 4.3)。末端の *exo* オレフィンを Lemieux-Johnson 酸化<sup>30)</sup>によってメチルケトンへと誘導し、ケトンの合成を行った。

Figure 4.3 Synthesis of model compound **4-3**



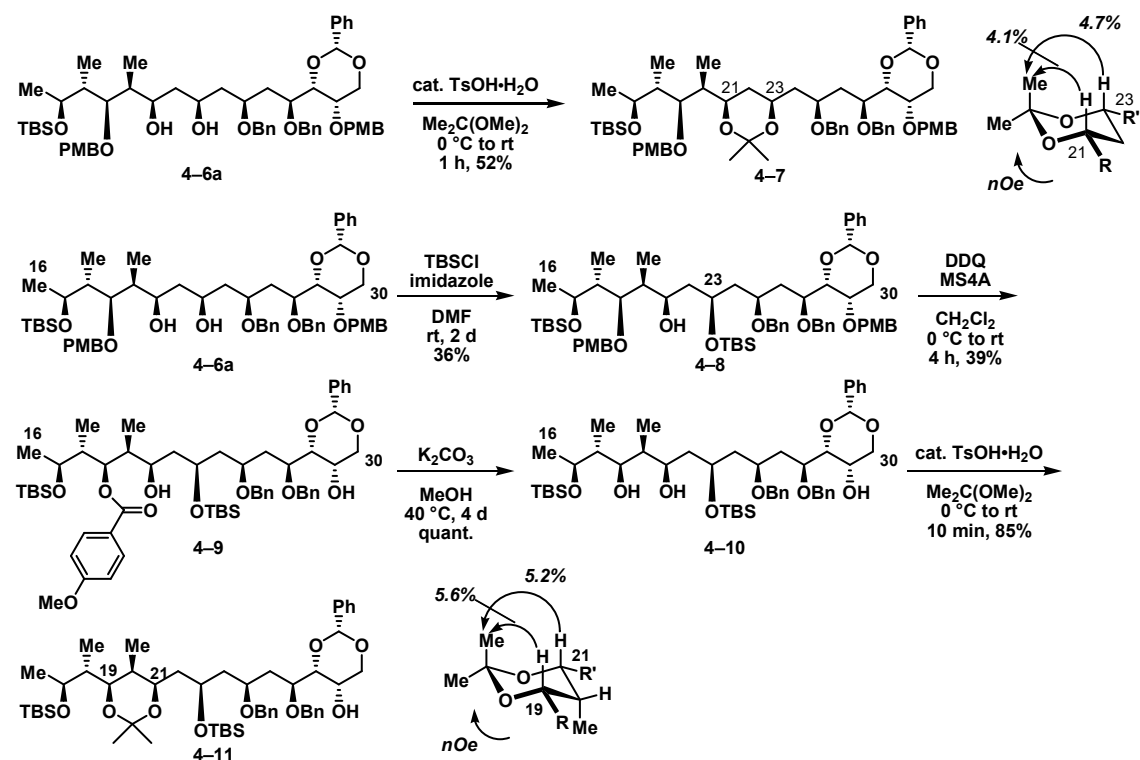
モデル化合物を用いてアルドール反応のモデル実験を行った(Figure 4.4)。ケトン **4-3** に対して塩基として LiHMDS を用いた場合、ケトン同士のアルドール反応が進行することが分かった。また、アルデヒド **4-2** とのアルドール反応はレトロアルドール反応が優先的に進行していることが確認された。一方で、ホウ素エノラートを用いた場合のアルドール反応では、2 量化体の生成は見られず、アルドール付加体を良好な収率で与えることが分かった。ジシクロヘキシルボランを用いた場合は立体選択性が発現しない結果となったが、キラルなホウ素である(−)-DIPCl を用いた場合、立体選択的にアルドール付加体を得た。ただし反応性が非常に悪いため、低い収率に留まる結果となった。そのため、このアルドール反応は更なる検討が必要であると考えている。アルドール付加体 **4-4** はジアステレオマーとの分離が困難であった。一方で、アルドール付加体を、奈良坂の条件<sup>25)</sup>で還元したジオール **4-6** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することが可能であった。この還元は立体選択的に反応が進行し所望の立体化学を有する 1,3-*syn* のジオール **4-6a** と立体異性体であるジオール **4-6b** を得た。

Figure 4.4 Model experiment of aldol reaction



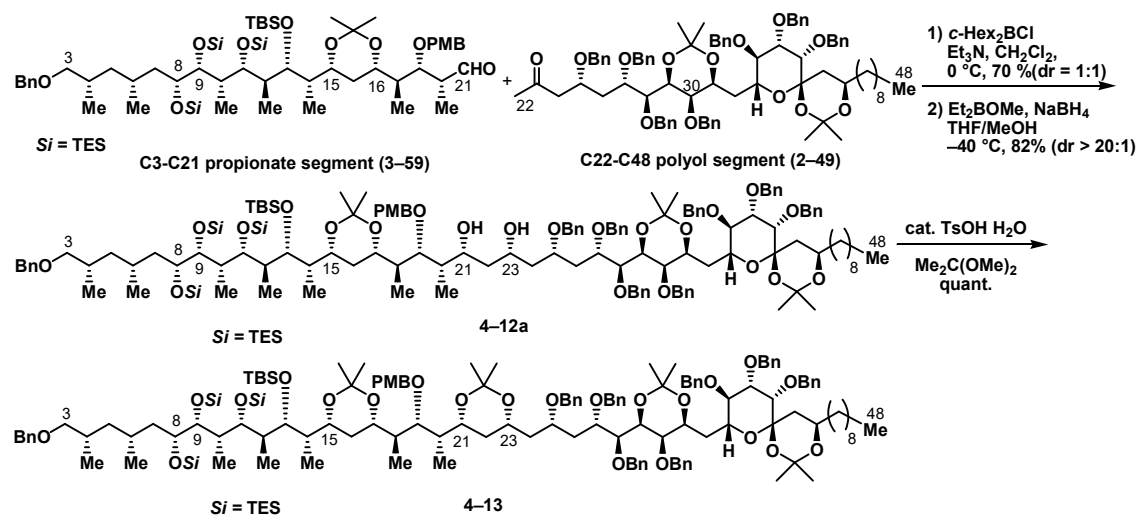
ジオール **4-6a** の立体化学は以下の方法で決定している(Figure 4.5)。ジオールをアセトニドで保護し、*n*Oe 相関を確認することで、C21 位及び C23 位が 1,3-*syn* のジオールであることを確認した。化合物 **4-6a** に対して、立体的に空いている C23 位の水酸基を選択的に TBS 基で保護した。PMB 基を、DDQ を用いて酸化し、パラメトキシベンジリデンアセタールを構築することを試みた。予想に反してアセタール化は進行せず、PMB 基が過剰酸化された化合物 **4-9** が主生成物として得られた。生成したパラメトキシベンゾイル基は塩基性条件で除去しジオールへと誘導した。得られたジオールをアセトナイドで保護し、*n*Oe 相関を確認することで、C19 位及び C21 位が 1,3-*syn* のジオールであることを確認した。これにより C21 位及び C23 位の立体化学が所望のものであることを確認した。

Figure 4.5 Structural determination of diol **4-6a**



C3-C21 位セグメントと C22-C48 位セグメント間のアルドール反応も同様にホウ素エノラートをを用いることで進行し、アルドール付加体を得られた(Figure 4.6)。このアルドール反応もモデル化合物と同様に、立体選択性が発現せず、分離も困難であった。そこで、奈良坂の条件<sup>25)</sup>により還元を行い、1,3-*syn* のジオールへと変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離を行い、ジオール **4-12a** を得た。ジオールをアセトニドで保護することで、化合物 **4-13** を合成した。

Figure 4.6 Synthesis of compound 4-13



モデル実験で合成したジオール **4-6** やアセトニドで保護した化合物 **4-7** 及びジアステレオマーと、化合物 **4-12**、**4-13** 及びジアステレオマーとの  $^1\text{H}$ NMR を比較することとした。その結果、ジアステレオマーである化合物 **4-6b** の C21 位のプロトンと化合物 **4-12** の片方の化合物の C21 位のプロトンに非常に近い共通項が見られた(Figure 4.7)。化合物 **4-6b** の C21 位のプロトンは 3.93 ppm にトリプレットに近い形で観測できる。化合物 **4-12b** の C21 位のプロトンは 3.91 ppm に、同様にトリプレットに近い形で観測できる。一方、所望の立体化学を有する化合物 **4-6a** 及び **4-12a** は他のプロトンと混合して観測されるためピークの形は判断できなかったが、より低磁場側の 4.05 ppm 付近に存在していることが COSY によって明らかになった(Figure 4.8)。これらの共通点から、化合物 **4-12a** は、化合物 **4-6a** と同様の立体化学を有しており、化合物 **4-12b** は、化合物 **4-6b** と同様の立体化学を有していると判断した。これにより、化合物 **4-6a** が所望の立体化学を有する化合物であると判断した。

Figure 4.7 Comparison of  $^1\text{H}$  NMR of **4-6b** and **4-12b**

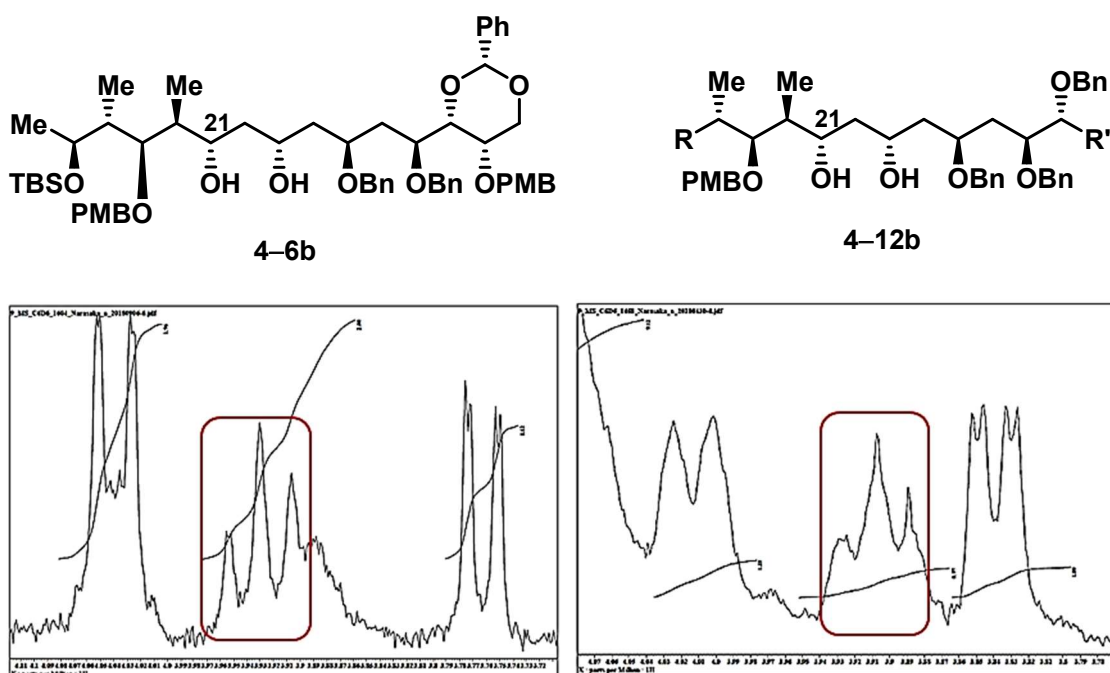
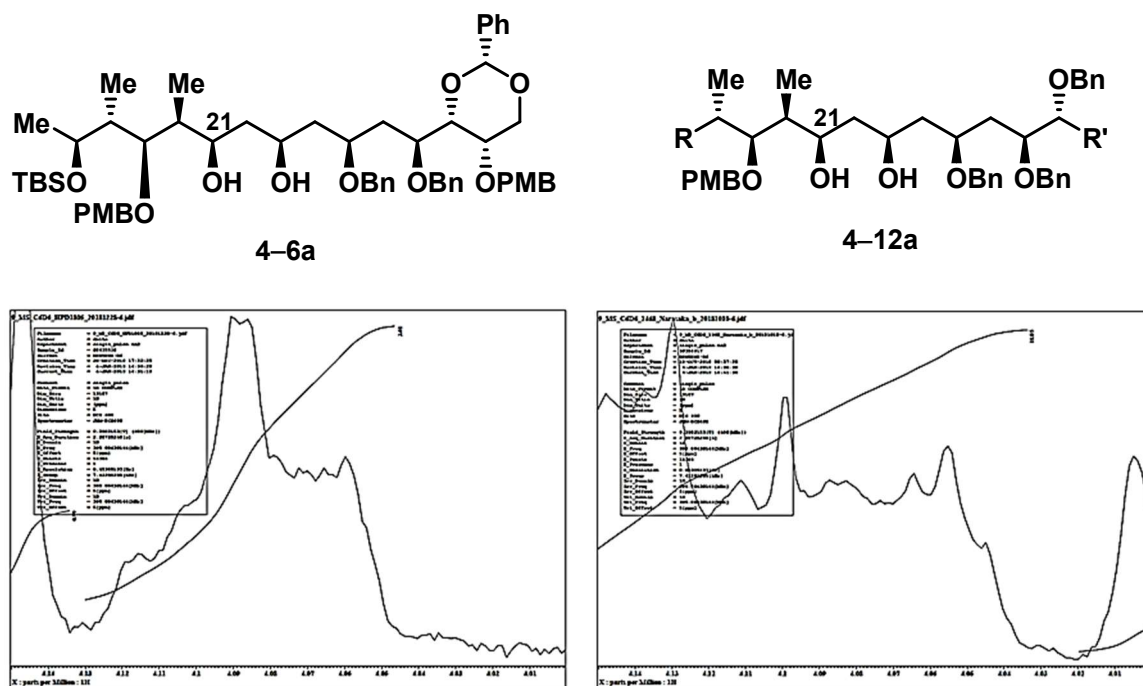


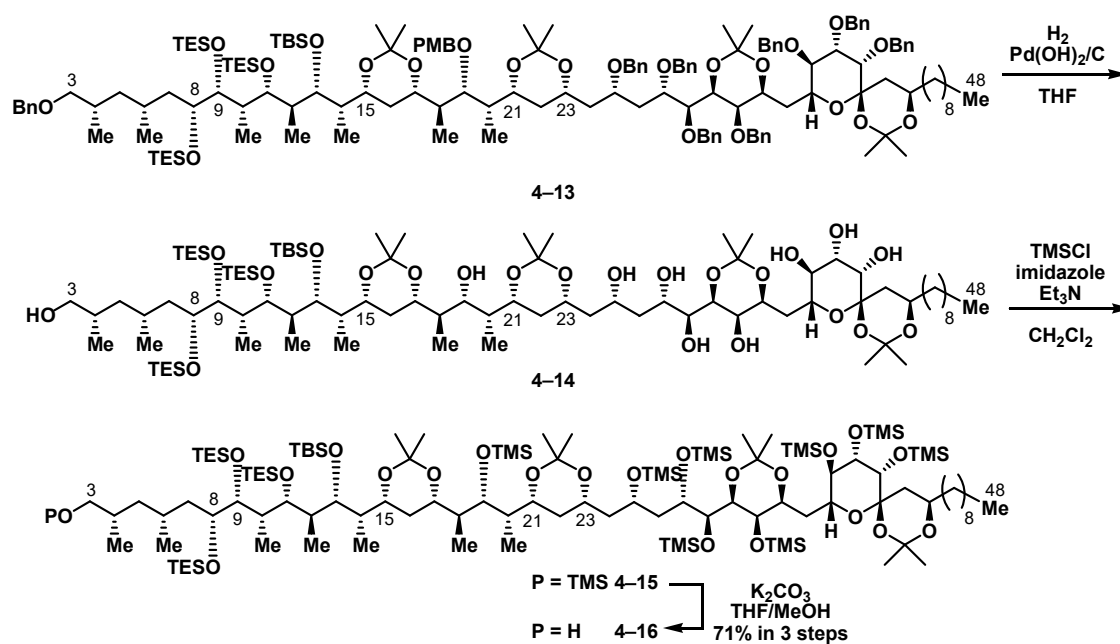
Figure 4.8 Comparison of  $^1\text{H}$  NMR of 4-6a and 4-12a



## 4.2 テトラミン酸骨格の合成

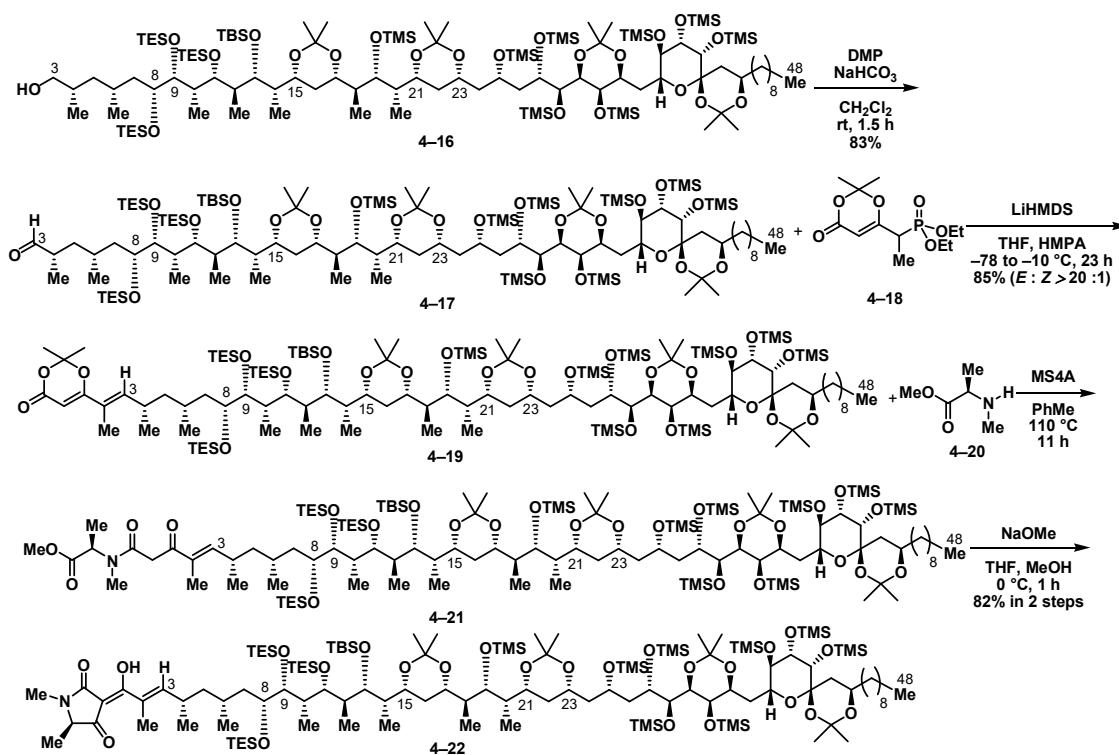
アフラスタチン A の C2-C3 位のオレフィンは水素添加の条件で速やかに還元されることが分かっている。そこで、化合物 **4-13** に対して水素添加を行い、Bn 系の保護基をあらかじめ取り除くこととした(Figure 4.9)。得られた化合物 **4-14** の水酸基を TMS 基で保護した。この際、1 級水酸基が保護された化合物 **4-15** と保護されていない化合物 **4-16** が得られた。化合物 **4-15** に対して、塩基性条件下、1 級水酸基の TMS 基のみを除去することで化合物 **4-16** へと変換した。

Figure 4.9 Synthesis of compound 4-16



続いて、アフラスタチン A の C5'-C1 位に相当するテトラミン酸骨格の構築により、アフラスタチン A の全ての骨格の構築を行うこととした(Figure 4.10)。まず 1 級水酸基を酸化しアルデヒドへと変換したのち、既知のホスホン酸 4-18<sup>42)</sup> との Horner-Wadsworth-Emmons 反応により化合物 4-19 を合成した。D-アラニン誘導体である既知化合物 4-20 を求核付加させることでジケトン 4-21 へと誘導した。塩基性条件下、Lacey-Dieckmann 環化反応を行うことで、テトラミン酸骨格を構築した。これにより、アフラスタチン A の全ての炭素骨格を有する化合物 4-22 の合成に成功した。

Figure 4.10 Synthesis of compound 4-22



## 第5章 総括

本論文において筆者は、様々な鎖状ポリケチド構造を独自の合成手法を用いて構築することで、アフラスタチン A の全ての炭素骨格の構築を達成した。

第1章では、アフラスタチン A の背景として、生物活性及び過去の合成例について示した。また、アフラスタチン A がアフラトキシン産生阻害活性を有し、29 個の不斉炭素原子を有する巨大分子であることから、生物活性及び構造的特徴の双方の点から合成価値が高いことを示し、本合成研究の意義を示した。

第2章では連続ポリオール骨格を有する C22-C48 位セグメントの合成を示した。同セグメントの合成ではマンノースの骨格を中心に、L-酒石酸及び 2-ウンデカノンの炭素骨格を導入することで、直接的な合成を実現した。2-ウンデカノンの導入では、ラクトンに対するアルドール反応に続く還元を行うことで、テトラヒドロピラン環の立体化学の構築を必要としない合成経路を示した。L-酒石酸由来の骨格の導入では、Sn(II)を用いた新規の連続ポリオール型アルドール反応を開発することで立体選択的に所望の連続ポリオール骨格を構築する手法を示した。本手法は、所望の立体化学の構築手法の提示と共に、カウンターカチオンの金属種を変化させることで、異なる立体選択性を発現できることを示し、他のアルドールへの応用にも展開することのできる手法である。これらの合成手法を用いて、最長直線工程数 16 工程にて、C22-C48 位セグメントの合成を達成した。

第3章では、プロピオネートやデオキシプロピオネートの骨格を有する C3-C21 位セグメントの合成を示した。筆者は、当研究室で開発された遠隔不斉誘導反応に続く、オレフィンの位置及び立体選択的酸化還元反応を行うことで、連続するプロピオネートやデオキシプロピオネートの骨格を構築した。この手法では、不斉補助基を有するシリルジエノールエーテルを共通の出発物質とし、様々な立体化学のパターンを一挙に構築できるため、他のポリケチド化合物の合成や、立体化学を軸にした構造活性相関研究、天然物の立体化学の同定に応用可能な合成手法である。これらの手法を用いて、7 及び 8 工程にて連続する立体化学を有するセグメントを立体選択的に構築した。これらのセグメントを適切なカップリング条件に付すことで収束させ、最長直線工程数 17 工程にて C3-C21 位セグメントの合成を達成した。

第4章では、C3-C21 位及び C22-C48 位セグメントのアルドール反応によるカップリング、及びテトラミン酸骨格の構築について示した。これにより、アフラスタチン A の C5'-C48 位の全ての炭素骨格を構築した化合物の合成を達成した。

これらすべての合成経路の開拓は筆者一人で行ったものである。分子量 1259、不斉炭素原子を 29 個有する巨大化合物であるアフラスタチン A の全ての骨格を一人で構築できることは、本合成経路がいかに効率的であるかを示している。

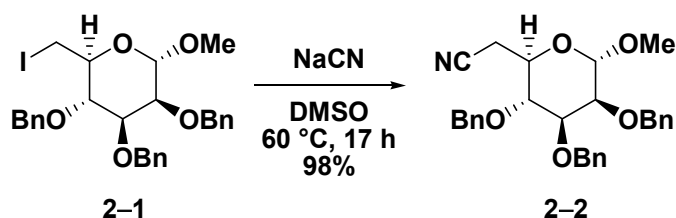


## 第6章 実験の部

### General Techniques

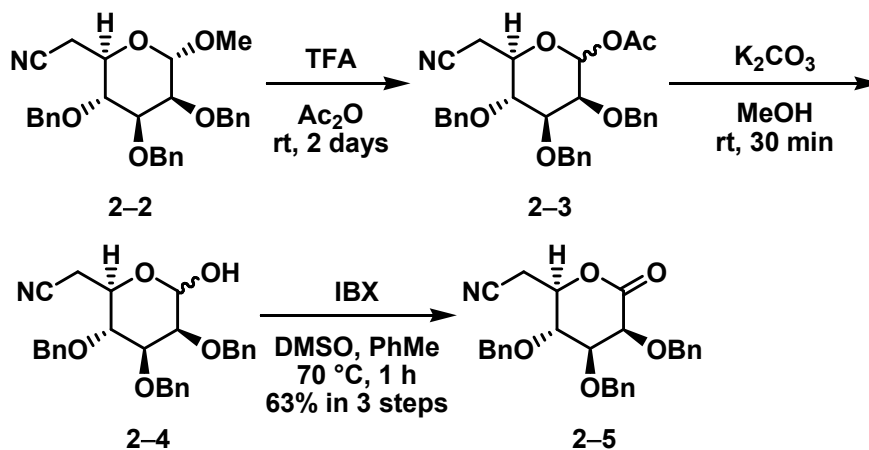
$^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at 400 MHz with JEOL ECS-400 instruments. Coupling constants ( $J$ ) are reported in Hz.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 100 MHz with JEOL ECS-400 instruments. Chemical shifts ( $\delta$ ) are quoted in parts per million (ppm) and referenced to the residual solvent peak. Melting point (mp) determinations were performed by using a Yanako MP-S3 instrument. FT-IR spectra were recorded with ThermoFisher SCIENTIFIC NICOLET 6700 FT-IR. HR-MS and MS were obtained with ThermoFisher SCIENTIFIC EXACTIVE PLUS, JEOL JMS-GCMATEII and JEOL JMS-T100CS AccuTOF, respectively. Optical rotations were measured with a JASCO P-2200. All reactions were monitored by TLC (silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck). THF was distilled from  $\text{LiAlH}_4$  immediately before use. 12-crown-4 was distilled at reduced pressure from molecular sieves 4Å beads 8-12 mesh before use.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was distilled from  $\text{P}_2\text{O}_5$  before use. *i*-Pr<sub>2</sub>NEt was distilled from  $\text{CaH}_2$  before use. PhMe was distilled from  $\text{CaH}_2$  before use. All reactions were performed under a static argon atmosphere in glassware with magnetic stirring.

### Experimental date



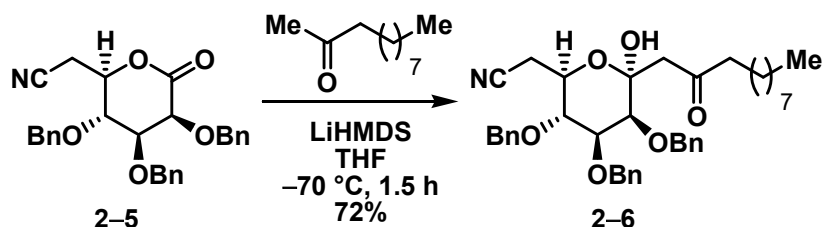
To a solution of known compound **2-1**<sup>19)</sup> (13.1 g, 22.8 mmol) in DMSO (131 mL) was added sodium cyanide (2.24 g, 45.7 mmol) and warmed to 60 °C. After stirring for 17 h, the solution was cooled to 0 °C. PhMe (130 mL) and 0.1 M sodium hydroxide (130 mL) were added and the aqueous layer was extracted with PhMe (260 mL×2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 2) to give the compound **2-2** as a colorless oil (10.6 g, 22.4 mmol, 98%) :  $R_f$  value: 0.28 (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 2);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +27.5$  ( $c$  1.14, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.24 (15H, m), 4.98 (1H, d,  $J$  = 11.2 Hz), 4.75 (1H, d,  $J$  = 12.2 Hz), 4.72-4.70 (1H, m), 4.69 (1H, d,  $J$  = 12.2 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.61 (1H, d,  $J$  = 11.2 Hz), 4.58 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 3.87 (1H, dd,  $J$  = 8.2, 3.1 Hz), 3.80 (1H, dd,  $J$  = 3.1, 1.9 Hz), 3.79-3.70 (2H, m), 3.35 (3H, s),

2.74 (1H, dd,  $J = 16.8, 2.1$  Hz), 2.53-2.45 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.03, 137.97, 137.9, 128.5, 128.43, 128.40, 128.1, 128.0, 127.82, 127.78, 127.7, 127.6, 117.5, 99.1, 80.0, 75.2, 74.3, 72.9, 72.0, 67.8, 55.0, 21.0; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 496.2094; found 496.2095; IR (thin film, KBr): 2915, 2448, 2252, 1604, 1497, 1454, 1364, 1329, 1207, 1128, 1069, 1028, 968, 797, 740, 699.



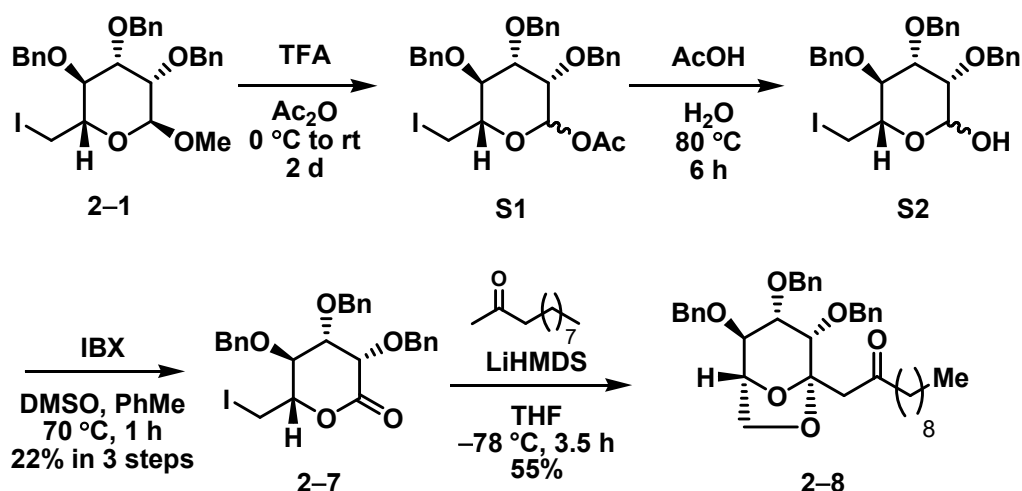
To a solution of compound **2-2** (4.00 g, 8.45 mmol) in acetic anhydride (60 mL) was dropwise added trifluoroacetic acid (12 mL) at 0 °C. After stirring for 2 days at room temperature, PhMe (60 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (400 mL) were added at 0 °C the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (400 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 3 : 1) to give the diastereomeric mixture of **2-3**. To the diastereomeric mixture of **2-3** in MeOH (60 mL) was added a saturated methanol solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.0 mL). After stirring for 30 min, acetic acid (0.1 mL) and PhMe (20 mL) were added. Only methanol solvent was concentrated *in vacuo*. To the resulting mixture was added water (50 mL) and  $\text{AcOEt}$  (50 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (50 mL $\times$ 3). The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 2 : 1) to give the diastereomeric mixture of **2-4**. To the diastereomeric mixture of **2-4** in PhMe (40 mL) and DMSO (40 mL) was added IBX (3.63 g, 12.96 mmol). After stirring for 1 h at 70 °C, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (40 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with PhMe (120 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (PhMe :  $\text{EtOAc}$  = 6 : 1) to give the compound **2-5** as a white solid (2.43 g, 5.31 mmol, 63% in 3 steps). :  $R_f$  value: 0.30 (*n*-

hexane : EtOAc = 5 : 2);  $[\alpha]_D^{26}$   $-3.8$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ ); mp 77-79 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.43-7.30 (13H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 5.08 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.90 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.66 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.61 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.38 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.36 (1H, d,  $J$  = 3.0 Hz), 4.31 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.30 (1H, ddd,  $J$  = 6.9, 6.9, 5.9 Hz), 4.08 (1H, dd,  $J$  = 3.0, 2.0 Hz), 3.68 (1H, dd,  $J$  = 6.9, 2.0 Hz), 2.76 (1H, dd,  $J$  = 17.0, 5.9 Hz), 2.67 (1H, dd,  $J$  = 17.0, 6.9 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 168.0, 137.2, 136.9, 136.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 115.5, 78.6, 76.2, 75.1, 74.2, 73.5, 73.1, 72.0, 22.3; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 480.1781; found 480.1781; **IR** (thin film, KBr): 2873, 2253, 1779, 1454, 1134, 1075, 795, 740, 699.



To a solvent of THF (10 mL) was added 1.02 M LiHMDS in THF (3.7 mL) and was cooled to  $-70^\circ\text{C}$ . A solution of 2-undecanone (0.760 mL, 3.70 mmol) in THF (2.5 mL) was dropwise added. After stirring for 30 min at  $-70^\circ\text{C}$ , a solution of compound **2-5** (0.339 g, 0.740 mmol) in THF (1.5 mL) was dropwise added. After stirring for 1.5 h at  $-70^\circ\text{C}$ , acetic acid (0.4 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) and AcOEt (20 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (20 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the compound **2-6** as a colorless oil (0.332 g, 0.529 mmol, 72%). :  $R_f$  value: 0.27 (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1);  $[\alpha]_D^{22}$   $+4.4$  ( $c$  1.03, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.25 (15H, m), 5.80 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.97 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz), 4.78 (1H, d,  $J$  = 12.1 Hz), 4.74 (1H, d,  $J$  = 12.1 Hz), 4.65 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz), 4.59 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.13 (1H, dd,  $J$  = 9.5, 2.8 Hz), 3.94 (1H, ddd,  $J$  = 9.5, 6.3, 3.9 Hz), 3.81 (1H, dd,  $J$  = 9.5, 9.5 Hz), 3.71 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 3.16 (1H, d,  $J$  = 16.2 Hz), 2.59 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 3.9 Hz), 2.51 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 6.3 Hz), 2.44 (1H, dt,  $J$  = 17.3, 7.6 Hz), 2.33 (1H, dt,  $J$  = 17.3, 7.6 Hz), 2.02 (1H, d,  $J$  = 16.2 Hz), 1.54-1.46 (1H, m), 1.32-1.20 (13H, m), 0.88 (3H, t,  $J$  = 6.7 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 213.7, 138.1, 137.9, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.83, 127.78, 127.6, 117.0, 98.9, 80.9, 77.5, 77.0, 75.2, 74.5, 72.8, 68.1, 45.4, 31.8,

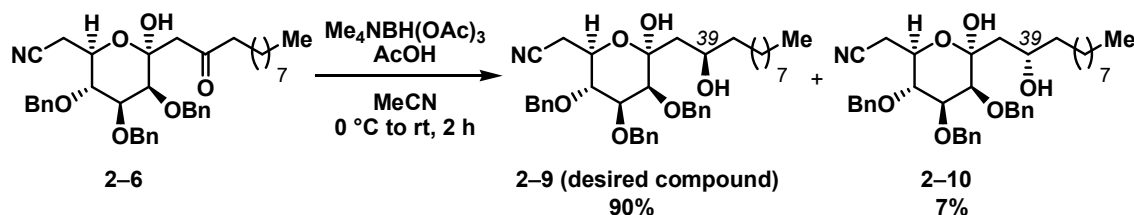
29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 23.1, 22.7, 21.0, 14.1; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $C_{39}H_{49}O_6NNa$   $[M+Na]^+$ , 650.3452; found 650.3450; **IR** (thin film, KBr): 3373, 3062, 3035, 2925, 2855, 2256, 1698, 1497, 1454, 1370, 1277, 1208, 1135, 1090, 1068, 1027, 1006, 922, 795, 754, 698.



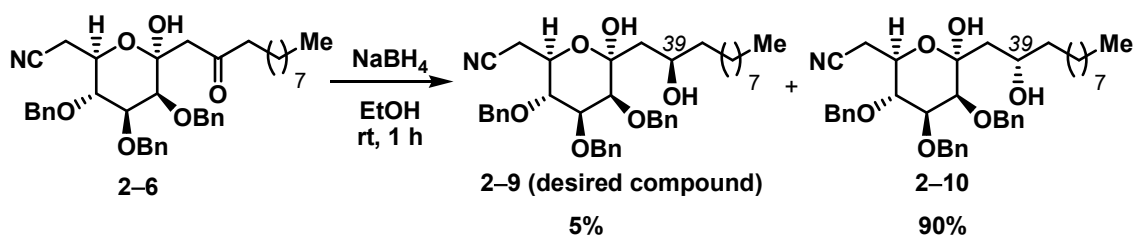
To a solution of compound **2-1** (80.5 mg, 0.140 mmol) in acetic anhydride (1.2 mL) was dropwise added trifluoroacetic acid (0.12 mL) at 0 °C. After stirring for 2 days at room temperature, PhMe (1.2 mL) and a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  (40 mL) were added at 0 °C the aqueous layer was extracted with PhMe (1.2 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the diastereomeric mixture of **S1**. To the diastereomeric mixture of **S1** in AcOH (1.0 mL) was added  $H_2O$  (0.20 mL). After stirring for 6 h at 80 °C, a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  (5.0 mL) and EtOAc (5.0 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with AcOEt (5.0 mL $\times$ 3). The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the diastereomeric mixture of **S2**. To the diastereomeric mixture of **S2** in PhMe (0.30 mL) and DMSO (0.10 mL) was added IBX (16.8 mg, 58.0  $\mu$ mol). After stirring for 1 h at 70 °C, a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  (0.10 mL) and a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (0.10 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with PhMe (0.30 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the compound **2-7** as a white solid (17.0 mg, 30.2  $\mu$ mol, 22% in 3 steps).

To a solution 1.02 M LiHMDS in THF (53.0  $\mu$ L) in THF (0.30 mL) was drppwise added

a solution of 2-undecanone (11.0  $\mu$ L, 52.8  $\mu$ mol) in THF (20  $\mu$ L) at  $-78$   $^{\circ}$ C. After stirring for 45 min at  $-78$   $^{\circ}$ C, a solution of compound **2-7** (5.9 mg, 11.0  $\mu$ mol) in THF (50  $\mu$ L) was dropwise added. After stirring for 3.5 h at  $-78$   $^{\circ}$ C, acetic acid (0.10 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.40 mL) and  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 10 : 1) to give the compound **2-8** as a white solid (3.6 mg, 6.0  $\mu$ mol, 55%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.38-7.27 (15H, m), 4.53 (1H, d,  $J$  = 7.0, 1.5 Hz), 4.49 (1H, d,  $J$  = 11.5 Hz), 4.47 (2H, s), 4.42 (1H, d,  $J$  = 12.5 Hz), 4.34 (1H, d,  $J$  = 11.5 Hz), 4.20 (1H, dd,  $J$  = 7.0, 1.5 Hz), 3.80 (1H, ddd,  $J$  = 5.0, 1.5, 1.5 Hz), 3.76 (1H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J$  = 7.0, 5.0 Hz), 3.48 (1H, dd,  $J$  = 1.5, 1.5 Hz), 3.15 (1H, d,  $J$  = 14.5 Hz), 2.80 (1H, d,  $J$  = 14.5 Hz), 2.51 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 8.5 Hz), 2.47 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 8.5 Hz), 1.29-1.22 (14H, m), 0.87 (1H, dd,  $J$  = 6.5, 6.5).



To a solution of compound **2-6** (0.127 g, 0.202 mmol) in  $\text{MeCN}$  (2.5 mL) was added tetramethylammonium triacetoxyborohydride (0.160 g, 0.608 mmol) at  $0$   $^{\circ}$ C. After stirring for 30 min, acetic acid (23  $\mu$ L, 0.40 mmol) was added. After stirring for 2 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (2.0 mL) and  $\text{AcOEt}$  (2.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (2.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{PhMe}$  :  $\text{EtOAc}$  = 6 : 1) to give the compound **2-9** as a colorless oil (0.114 g, 0.181 mmol, 90%) and the compound **2-10** as a colorless oil (8.6 mg, 14  $\mu$ mol, 7%).

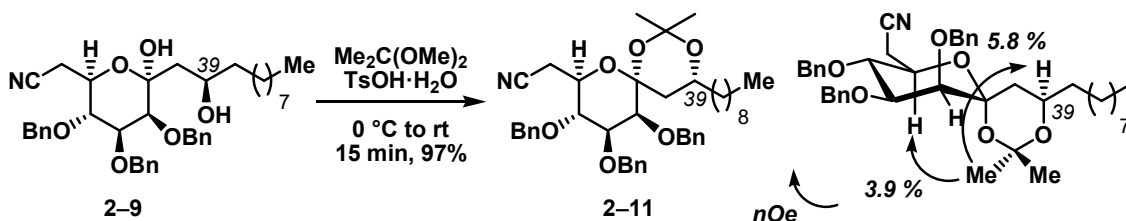


To a solution of compound **2-6** (9.3 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) in EtOH (0.5 mL) was added sodium borohydride (1.2 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ). After stirring for 1 h at room temperature, acetic acid (7  $\mu\text{L}$ ) was added. The resulting solution was concentrated *in vacuo*. H<sub>2</sub>O (1.0 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added to the residue and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (PhMe : EtOAc = 6 : 1) to give the compound **2-9** as a colorless oil (0.5 g, 0.8  $\mu\text{mol}$ , 5%) and the compound **2-10** as a colorless oil (8.4 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 90%).

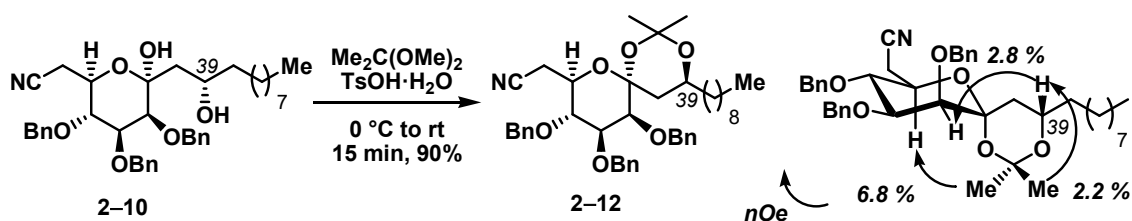
Compound **2-9** :  $R_f$  value: 0.57 (PhMe : EtOAc = 6 : 1);  $[\alpha]_D^{23} +3.2$  ( $c$  1.06, MeOH); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.41-7.27 (15H, m), 5.95 (1H, brs), 4.96 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz), 4.95 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.78 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 4.73 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 4.63 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.34-4.26 (1H, m), 4.15 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 2.3 Hz), 4.05 (1H, ddd,  $J$  = 9.6, 9.6, 2.9 Hz), 3.70 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz), 3.69 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 9.6 Hz), 2.71 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 2.9 Hz), 2.37 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 9.6 Hz), 2.08 (1H, dd,  $J$  = 14.7, 1.9 Hz), 1.98-1.91 (1H, br), 1.42-1.19 (17H, m), 0.88 (3H, t,  $J$  = 6.7 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.2, 138.1, 138.0, 128.51, 128.47, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 117.9, 99.1, 81.1, 78.1, 77.5, 75.0, 74.8, 72.6, 69.7, 68.0, 40.2, 38.4, 31.9, 29.52, 29.49, 29.47, 29.3, 24.9, 22.7, 21.2, 14.1; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>, 652.3609; found 652.3607; **IR** (thin film, KBr): 3369, 2926, 2854, 2256, 1497, 1455, 1368, 1207, 1088, 1028, 795, 733, 698.

Compound **2-10** :  $R_f$  value: 0.32 (PhMe : EtOAc = 6 : 1);  $[\alpha]_D^{26} +17.1$  ( $c$  1.02, MeOH); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.41-7.24 (15H, m), 5.02 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.97 (1H, d,  $J$  = 11.2 Hz), 4.93 (1H, s), 4.82 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.76 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.64 (1H, d,  $J$  = 11.2 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.20 (1H, dd,  $J$  = 9.8, 2.1 Hz), 4.04 (1H, ddd,  $J$  = 9.8, 8.0, 3.0 Hz), 3.80 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 3.77 (1H, dd,  $J$  = 9.8, 9.8 Hz), 3.71-3.62 (1H, m), 2.68 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 3.0 Hz), 2.44 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 8.0 Hz), 2.01 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz), 1.98 (1H, dd,  $J$  = 15.0, 2.5 Hz), 1.76 (1H, dd,  $J$  = 15.0, 9.8 Hz), 1.51-1.43 (1H, m), 1.39-1.15 (15H, m), 0.88 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100

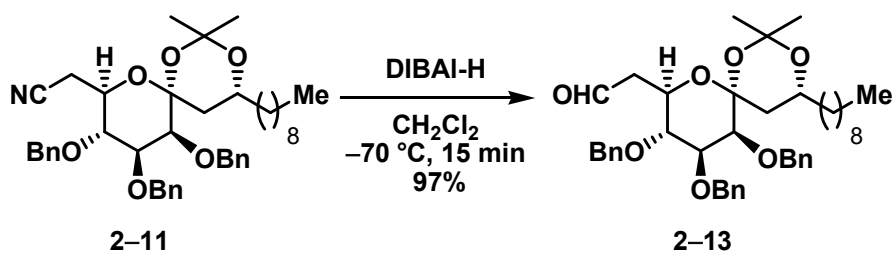
MHz):  $\delta$  (ppm) 138.21, 138.17, 137.9, 128.51, 128.49, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.72, 127.71, 127.6, 117.6, 99.8, 81.4, 77.2, 77.1, 75.1, 74.5, 72.7, 69.2, 68.2, 41.1, 38.0, 31.9, 29.6, 29.50, 29.47, 29.3, 25.4, 22.7, 21.2, 14.1; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $C_{39}H_{51}O_6NNa$   $[M+Na]^+$ , 652.3609; found 652.3606; **IR** (thin film, KBr): 3576, 2925, 2854, 2252, 1497, 1454, 1091, 1028, 795, 733, 697.



To a solution of compound **2-9** (0.295 g, 0.468 mmol) in 2,2-dimethoxypropane (6.0 mL) was added *p*-TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (4.5 mg, 24  $\mu$ mol) at 0 °C. After stirring for 15 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (6.0 mL) and AcOEt (6.0 mL), were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (6.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give the compound **2-11** as a colorless oil (0.305 g, 0.455 mmol, 97%). :  $R_f$  value: 0.34 (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1);  $[\alpha]_D^{23} +55.3$  (*c* 1.11, MeOH); **<sup>1</sup>H NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.41-7.35 (2H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.23-7.07 (11H, m), 4.95 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.91 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.48 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.46 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.45 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.36 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.34-4.26 (1H, m), 4.14 (1H, dd,  $J$  = 9.1, 2.2 Hz), 3.91 (1H, ddd,  $J$  = 9.1, 9.1, 2.9 Hz), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 9.1, 9.1 Hz), 3.58 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz), 2.30 (1H, dd,  $J$  = 16.5, 2.9 Hz), 2.19 (1H, dd,  $J$  = 13.4, 2.0 Hz), 2.13 (1H, dd,  $J$  = 16.5, 9.1 Hz), 1.70 (3H, s), 1.58-1.48 (2H, m), 1.47 (3H, s) 1.38-1.22 (15H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 139.0, 138.8, 138.7, 128.7, 128.6, 128.2, 127.92, 127.90, 117.5, 99.8, 99.2, 81.0, 80.6, 78.2, 75.5, 75.3, 72.4, 69.2, 65.7, 37.4, 36.6, 32.3, 30.9, 30.04, 29.98, 29.7, 25.3, 23.9, 23.1, 21.0, 14.4; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $C_{42}H_{55}O_6NNa$   $[M+Na]^+$ , 692.3922; found 692.3917; **IR** (thin film, KBr): 2926, 2855, 2249, 1497, 1455, 1380, 1261, 1211, 1128, 1108, 1091, 1028, 937, 735, 698.



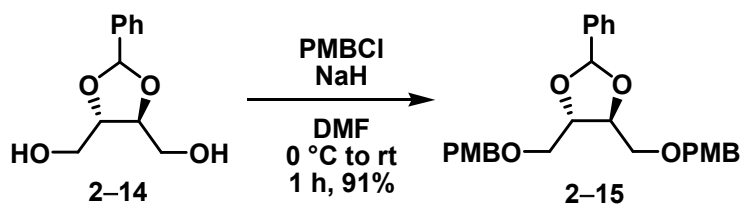
To a solution of compound **2-10** (6.3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (0.25 mL) was added *p*-TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (0.2 mg, 1  $\mu\text{mol}$ ) at 0  $^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 15 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.2 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 1) to give the compound **2-12** as a colorless oil (6.0 mg, 9.0  $\mu\text{mol}$ , 90%). : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.39-7.35 (2H, m), 7.32-7.29 (2H, m), 7.24-7.07 (11H, m), 5.05 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.90 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 4.55 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 4.54 (2H, s), 4.41 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.17 (1H, dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz), 3.99 (1H, ddd, *J* = 9.7, 7.7, 3.0 Hz), 3.90 (1H, dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz), 3.69 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 3.56-3.47 (1H, m), 2.24 (1H, dd, *J* = 16.9, 3.0 Hz), 2.23 (1H, dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz), 2.07 (1H, dd, *J* = 16.9, 7.7 Hz), 1.90 (1H, dd, *J* = 14.2, 11.5 Hz), 1.61 (3H, s), 1.56-1.44 (2H, m), 1.39-1.23 (14H, m), 1.34 (3H, s), 0.92 (3H, t, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.8, 138.7, 138.6, 128.7, 128.6, 128.4, 117.3, 100.8, 99.9, 81.7, 78.0, 77.8, 75.3, 75.2, 72.8, 68.8, 67.0, 37.0, 35.9, 32.3, 30.0, 29.9, 29.7, 28.2, 25.7, 23.1, 20.9, 14.3.



To a solution of compound **2-11** (0.117 g, 0.175 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) was dropwise added 1.02 M DIBAL-H in *n*-hexane (0.34 mL) at  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 15 min, acetic acid (40  $\mu\text{L}$ ) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2.0 mL), a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (3.0 mL), and AcOEt (6.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (6.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was

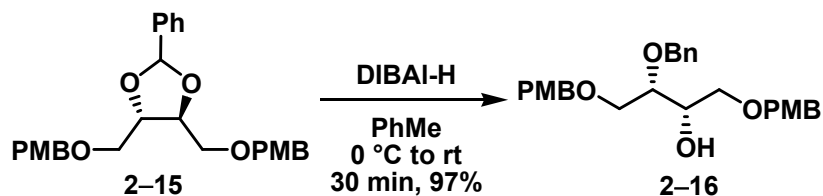


concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : acetone = 20 : 1) to give the compound **2-13** as a colorless oil (0.114 g, 0.169 mmol, 97%). :  $R_f$  value: 0.34 (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1);  $[\alpha]_D^{25} +32.6$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 9.59 (1H, dd,  $J = 3.0, 2.0$  Hz), 7.40-7.35 (2H, m), 7.34-7.27 (4H, m), 7.25-7.06 (9H, m), 4.98 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.96 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz), 4.53 (2H, s), 4.48 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz), 4.27 (1H, ddd,  $J = 9.7, 7.1, 4.9$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 9.7, 2.2$  Hz), 4.16-4.08 (1H, m), 3.91 (1H, dd,  $J = 9.7, 9.7$  Hz), 3.61 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 2.59 (1H, ddd,  $J = 15.1, 4.9, 2.1$  Hz), 2.47 (1H, ddd,  $J = 15.1, 7.1, 3.0$  Hz), 2.14 (1H, dd,  $J = 13.2, 2.0$  Hz), 1.54 (3H, s), 1.52-1.45 (1H, m), 1.49 (3H, s) 1.38-1.22 (16H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 198.8, 139.1, 139.0, 138.9, 128.65, 128.55, 128.5, 127.91, 127.89, 99.4, 98.9, 81.4, 81.0, 78.7, 75.5, 75.1, 72.5, 69.1, 65.6, 47.1, 37.6, 36.6, 32.3, 31.0, 30.03, 29.99, 29.96, 29.7, 25.3, 23.9, 23.1, 14.3; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 695.3918; found 695.3912; **IR** (thin film, KBr): 2926, 2855, 1728, 1455, 1380, 1260, 1210, 1109, 1028, 988, 937, 876, 795, 737, 697.

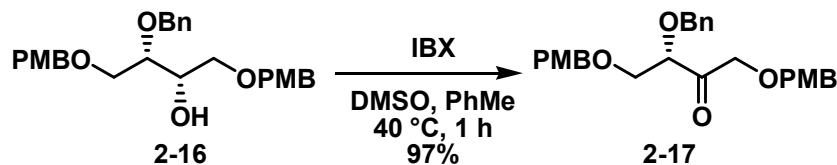


To a solution of known compound **2-14**<sup>22)</sup> (0.886 g, 4.30 mmol) in DMF (36 mL) was added sodium hydride (1.12 g, 25.7 mmol) and *p*-methoxy benzylchloride (1.75 mL, 12.9 mmol) at 0 °C in the dark. After stirring for 1 h at room temperature, acetic acid (1.5 mL) was added at 0 °C. PhMe (100 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with PhMe (100 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the compound **2-15** as a colorless oil (1.77 g, 3.92 mmol, 91%). :  $R_f$  value: 0.26 (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1);  $[\alpha]_D^{23} -2.3$  ( $c$  1.06, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.51-7.45 (2H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 7.29-7.21 (4H, m), 6.91-6.83 (4H, m), 5.95 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.53 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.24 (1H, ddd,  $J = 6.0, 6.0, 5.0$  Hz), 4.16 (1H, dt,  $J = 6.0, 4.9$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz), 3.65 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.63 (1H, dd,  $J = 10.0, 5.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.2, 137.5, 130.01, 130.0, 129.31, 129.28, 129.23, 129.22, 126.7, 113.8, 113.7, 104.0, 78.3, 77.9, 73.1, 70.2, 70.0, 55.2; **HRMS**

(ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{27}H_{30}O_6Na$   $[M+Na]^+$ , 473.1935; found 473.1933; IR (thin film, KBr): 2997, 2860, 1717, 1612, 1586, 1513, 1461, 1302, 1248, 1174, 1089, 1033, 984, 819, 795, 761, 700.

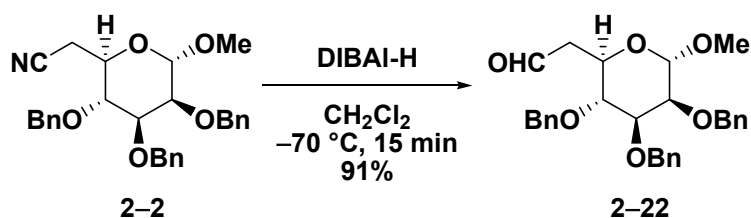


To a solution of compound **2-15** (0.248 g, 0.550 mmol) in PhMe (5.0 mL) was dropwise added 1.02 M DIBAL-H in *n*-hexane (1.59 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at room temperature, acetic acid (0.1 mL) was added at 0 °C. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mL), a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (5.0 mL), and AcOEt (5.0 mL) were added at room temperature and the aqueous layer was extracted with AcOEt (5.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the compound **2-16** as a colorless oil (0.242 g, 0.535 mmol, 97%). :  $R_f$  value: 0.25 (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1);  $[\alpha]_D^{22} +8.4$  ( $c$  1.17, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.20 (9H, m), 6.90-6.83 (4H, m), 4.72 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.53 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.47 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.43 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.42 (2H, s), 3.91 (1H, dddd,  $J$  = 5.2, 5.2, 5.2, 4.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.73-3.64 (2H, m), 3.59 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 5.2 Hz), 3.50 (1H, dd,  $J$  = 9.8, 5.3 Hz), 3.47 (1H, dd,  $J$  = 9.8, 6.0 Hz), 2.58 (1H, d,  $J$  = 5.2 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.2, 138.3, 130.10, 130.08, 129.4, 129.3, 128.3, 128.0, 127.7, 113.7, 77.5, 73.1, 73.0, 72.9, 70.8, 70.5, 70.0, 55.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{27}H_{32}O_6Na$   $[M+Na]^+$ , 475.2091; found 475.2096; IR (thin film, KBr): 3513, 2862, 1612, 1513, 1248, 1092, 1033, 795, 700.



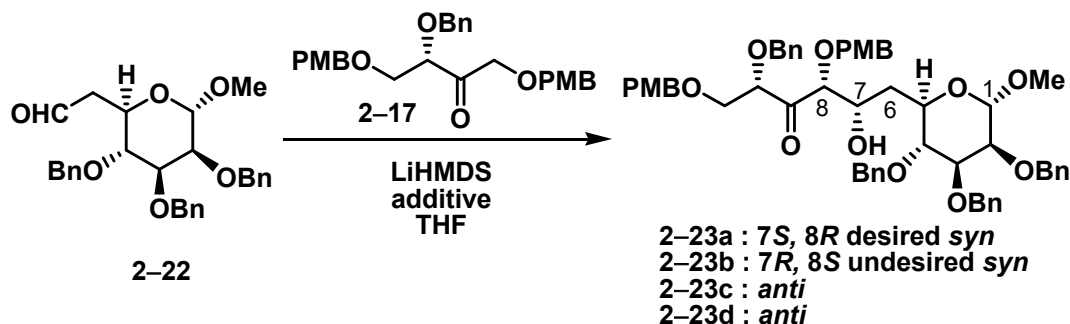
To a solution of compound **2-16** (0.234 g, 0.517 mmol) in PhMe (4.5 mL) and DMSO (3.0 mL) was added IBX (0.290 g, 1.04 mmol). After stirring for 1 h at 40 °C, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (3.0 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3.0

mL) were added at 0 °C and the aqueous layer was extracted with PhMe (5.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the compound **2-17** as a colorless oil (0.225 g, 0.499 mmol, 97%). :  $R_f$  value: 0.34 (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1);  $[\alpha]_D^{23}$  -9.4 (*c* 1.11, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.36-7.17 (9H, m), 6.88-6.83 (4H, m), 4.58 (2H, s), 4.49 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.47 (1H, d,  $J$  = 12.1 Hz), 4.44 (1H, d,  $J$  = 12.1 Hz), 4.42 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.35 (2H, s), 4.11 (1H, t,  $J$  = 4.1 Hz), 3.80 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.73 (2H, d,  $J$  = 4.1 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 207.3, 159.4, 159.2, 137.2, 129.69, 129.66, 129.34, 129.32, 128.5, 128.0, 127.9, 113.8, 113.7, 82.6, 73.5, 73.2, 72.9, 72.6, 69.7, 55.2; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 473.1935; found 473.1942; **IR** (thin film, KBr): 2911, 2866, 1733, 1612, 1514, 1249, 1107, 1033, 820, 746, 699.



To a solution of compound **2-2** (0.138 g, 0.292 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.7 mL) was dropwise added 1.02 M DIBAL-H in *n*-hexane (0.57 mL) at -70 °C. After stirring for 15 min, acetic acid (66  $\mu\text{L}$ ) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (3.0 mL), a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (3.0 mL) and AcOEt (6.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (6.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : acetone = 5 : 1) to give the compound **2-22** as a colorless oil (0.127 g, 0.266 mmol, 91%). :  $R_f$  value: 0.28 (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 2);  $[\alpha]_D^{27}$  +30.1 (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 9.75 (1H, t,  $J$  = 2.0 Hz), 7.38-7.24 (15H, m), 4.96 (1H, d,  $J$  = 10.9 Hz), 4.75 (1H, d,  $J$  = 12.5 Hz), 4.70 (1H, d,  $J$  = 12.5 Hz), 4.64 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.59 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.58 (1H, d,  $J$  = 10.9 Hz), 4.12 (1H, ddd,  $J$  = 9.3, 9.3, 3.9 Hz), 3.90 (1H, dd,  $J$  = 9.3, 3.1 Hz), 3.80 (1H, dd,  $J$  = 3.1, 1.6 Hz), 3.72 (1H, dd,  $J$  = 9.3, 9.3 Hz), 3.33 (3H, s), 2.79 (1H, ddd,  $J$  = 16.8, 3.9, 2.0 Hz), 2.64 (1H, ddd,  $J$  = 16.8, 9.3, 2.0 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 200.3, 138.2, 138.09, 138.08, 128.41, 128.37, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.62, 127.60, 99.1, 80.2, 77.6, 75.1, 74.5, 72.9, 72.0, 66.8, 55.0, 45.9; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$

[M+Na]<sup>+</sup>, 499.2091; found 499.2090; IR (thin film, KBr): 3030, 2919, 1725, 1454, 1110, 1062, 1028, 967, 795, 698.



**Method A (Entry 1)** To a solvent of THF (0.3 mL) was added 1.02 M LiHMDS in THF (33  $\mu$ L) and was cooled to  $-78$   $^{\circ}$ C. A solution of compound **2-17** (14.0 mg, 31.1  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ L) was dropwise added at  $-78$   $^{\circ}$ C. After stirring for 30 min at  $-78$   $^{\circ}$ C, a solution of compound **2-22** (4.5 mg, 9.4  $\mu$ mol) in THF (50  $\mu$ L) was dropwise added and warmed to  $-30$   $^{\circ}$ C. After stirring for 2 h at  $-30$   $^{\circ}$ C, acetic acid (4  $\mu$ L) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.5 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the diastereomeric mixture of compound **2-23** as a colorless oil (6.1 mg, 6.6  $\mu$ mol, 70%, *dr* = 21 : 43 : 28 : 7).

**Method B (Entry 2)** To a solvent of THF (0.15 mL) was added 1.02 M LiHMDS in THF (15  $\mu$ L) and was cooled to  $-78$   $^{\circ}$ C. A solution of compound **2-17** (6.4 mg, 14  $\mu$ mol) in THF (50  $\mu$ L) was dropwise added at  $-78$   $^{\circ}$ C. After stirring for 1 h at  $-30$   $^{\circ}$ C, 1.0 M ZnCl<sub>2</sub> in Et<sub>2</sub>O (15  $\mu$ L) was added at  $-78$   $^{\circ}$ C. After stirring for 15 min at  $-78$   $^{\circ}$ C, a solution of compound **2-22** (4.2 mg, 8.8  $\mu$ mol) in THF (50  $\mu$ L) was dropwise added and warmed to  $-30$   $^{\circ}$ C. After stirring for 2 h at  $-30$   $^{\circ}$ C, acetic acid (4  $\mu$ L) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.5 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the diastereomeric mixture of compound **2-23** as a colorless oil (7.8 mg, 8.4  $\mu$ mol, 95%, *dr* = 33 : 42 : 23 : 2).

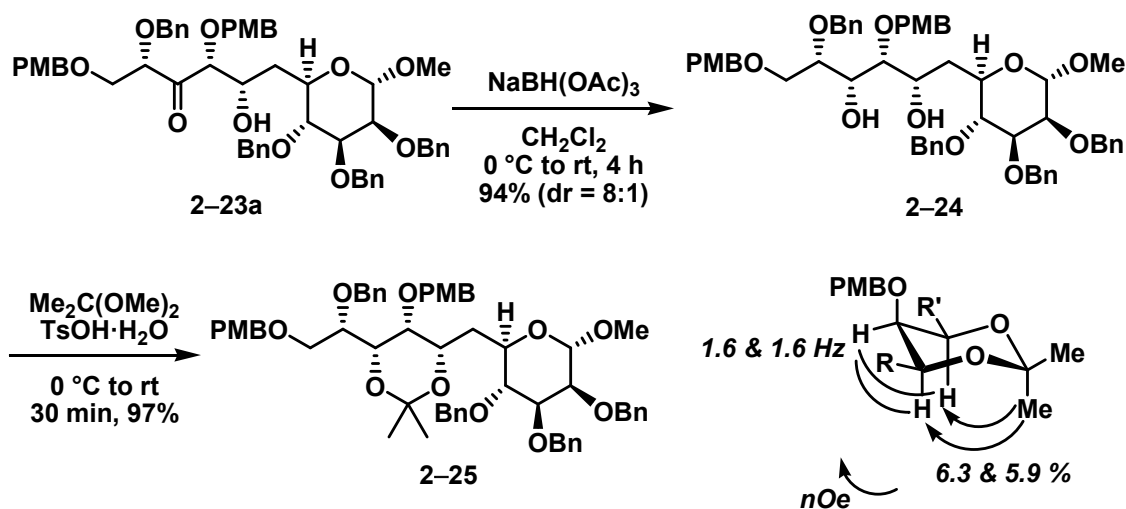
**Method C (Entry 3)** To a solvent of THF (0.15 mL) was added 1.02 M LiHMDS in THF (16  $\mu$ L) and was cooled to  $-78$   $^{\circ}$ C. A solution of compound **2-17** (6.7 mg, 15  $\mu$ mol) in THF

(50  $\mu$ L) was dropwise added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 1 h at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1.0 M Ti(Oi-Pr)<sub>3</sub>Cl in *n*-hexane (16  $\mu$ L) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 15 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of compound **2-22** (3.9 mg, 8.2  $\mu$ mol) in THF (50  $\mu$ L) was dropwise added and warmed to  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 1 h at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , acetic acid (4  $\mu$ L) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.5 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the diastereomeric mixture of compound **2-23** as a colorless oil (6.9 mg, 7.4  $\mu$ mol, 90%, *dr* = 4 : 8 : 72 : 16).

Method D (Entry 4) To a solvent of THF (5.0 mL) was added 1.02 M LiHMDS in THF (0.475 mL) and was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of compound **2-17** (0.201 g, 0.446 mmol) in THF (1.0 mL) was dropwise added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 1.5 h at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , SnCl<sub>2</sub> (II) (90.0 mg, 0.475 mmol) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 15 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of compound **2-22** (0.141 g, 0.295 mmol) in THF (0.75 mL) was dropwise added and warmed to  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 24 h at  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , acetic acid (54  $\mu$ L) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (7.0 mL) and AcOEt (15.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (15.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the diastereomeric mixture of compound **2-23** as a colorless oil (0.213 g, 0.230 mmol, 78%, *dr* = 75 : 17 : 6 : 2).

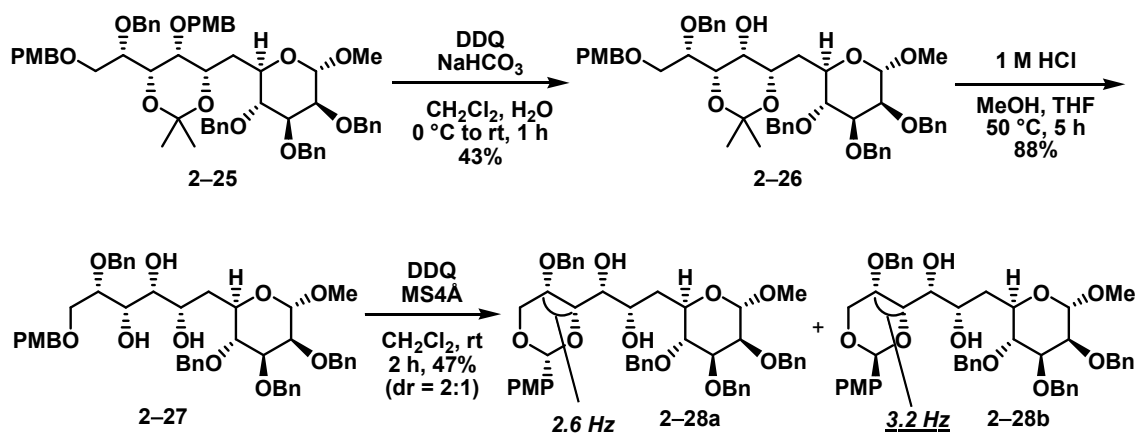
Method E (Entry 5) To a solvent of THF (0.6 mL) was added 1.02 M LiHMDS in THF (67  $\mu$ L) and was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of compound **2-17** (29.6 mg, 65.7  $\mu$ mol) in THF (1.0 mL) was dropwise added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 1.5 h at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , powdered SnCl<sub>2</sub> (II) (12.9 mg, 68.0  $\mu$ mol) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 10 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of 12-crown-4 (11  $\mu$ L, 68  $\mu$ mol) in THF (50  $\mu$ L) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of compound **2-22** (10.3 mg, 21.6  $\mu$ mol) in THF (90  $\mu$ L) was dropwise added and warmed to  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 20 h at  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , acetic acid (8  $\mu$ L) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and AcOEt (2.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the diastereomeric mixture of compound **2-23** as a colorless oil (19.4 mg, 20.9  $\mu$ mol, 96%, *dr* = 82 : 14 : 4 : 0).

**2-23a** :  $R_f$  value: 0.25 (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1);  $[\alpha]_D^{23}$  +0.1 (*c* 1.11, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.38-7.19 (22H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 6.74-6.69 (2H, m), 4.90 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.74 (1H, d,  $J$  = 12.3 Hz), 4.67 (1H, d,  $J$  = 12.3 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.59 (2H, s), 4.56 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.56 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 4.54 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.53 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz), 4.47 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.42 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.38 (1H, dd,  $J$  = 4.9, 3.2 Hz), 4.37-4.30 (1H, m), 4.28 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 4.20 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 3.83 (1H, dd,  $J$  = 10.2, 4.9 Hz), 3.81-3.74 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.73 (1H, dd,  $J$  = 3.2, 1.9 Hz), 3.69 (3H, s), 3.67 (1H, dd,  $J$  = 9.1, 9.1 Hz), 3.55 (1H, ddd,  $J$  = 9.1, 9.1, 2.9 Hz), 3.13 (3H, s), 2.06 (1H, ddd,  $J$  = 14.1, 4.9, 2.9 Hz), 1.88 (1H, ddd,  $J$  = 14.1, 9.1, 9.1 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 208.4, 159.2, 138.5, 138.4, 138.2, 137.6, 130.0, 129.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.81, 127.77, 127.7, 127.6, 113.75, 113.65, 98.9, 83.4, 82.1, 79.9, 78.6, 75.3, 74.4, 73.2, 72.8, 72.50, 72.46, 72.0, 71.3, 71.0, 69.7, 55.2, 55.1, 54.9, 35.0; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{O}_{12}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 949.4133; found 949.4127; **IR** (thin film, KBr): 3437, 2910, 1724, 1612, 1514, 1454, 1249, 1114, 1061, 1030, 966, 795, 739, 699.



To a solution of compound **2-23a** (0.131 g, 0.141 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.6 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (89.8 mg, 0.424 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, acetic acid (16  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol) was added and stirring for 4 h at room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (3.0 mL) and  $\text{AcOEt}$  (6.0 mL) were added to the mixture and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (6.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 4) to give the diastereomeric mixture of compound **2-24** as a colorless oil (0.123 g, 0.132 mmol, 94%,  $dr$  = 8 : 1). To

the diastereomeric mixture of **2-24** (0.123 g, 0.132 mmol, *dr* = 8 : 1) in 2,2-dimethoxypropane (2.4 mL) was added *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (2.5 mg, 13 μmol). After stirring for 30 min, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (3.0 mL) and AcOEt (3.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 11 : 4) to give the compound **2-25** as a colorless oil (0.104 g, 0.107 mmol, 97%). : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.47-7.42 (2H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 7.35-7.28 (4H, m), 7.26-7.04 (16H, m), 6.82-6.76 (2H, m), 6.76-6.69 (2H, m), 5.02 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 4.85 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.85 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 4.80 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.78 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.75 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.72 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.62-4.57 (1H, m), 4.55 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.48 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.35 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.20 (1H, dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz), 4.14 (1H, ddd, *J* = 7.4, 5.2, 2.0 Hz), 4.07 (1H, dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz), 4.07-4.01 (1H, m), 3.93 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.2 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 2.8, 2.1 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 3.33 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.46 (1H, ddd, *J* = 14.2, 6.9, 6.9 Hz), 2.37 (1H, ddd, *J* = 14.2, 5.2, 3.7 Hz), 1.55 (3H, s), 1.41 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 159.6, 159.5, 140.2, 139.7, 139.3, 139.2, 131.6, 131.2, 129.5, 129.4, 128.5, 128.42, 128.39, 127.4, 114.00, 113.96, 99.7, 99.1, 81.3, 80.0, 79.1, 76.0, 75.4, 74.6, 73.7, 73.6, 73.3, 73.1, 72.33, 72.32, 71.0, 70.3, 69.3, 54.75, 54.73, 54.6, 34.3, 30.1, 19.2.



To a solution of compound **2-25** (44.3 mg, 45.7 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 mL) and H<sub>2</sub>O (0.15 mL) was added NaHCO<sub>3</sub> (23.0 mg, 0.274 mmol) and DDQ (24.9 mg, 0.110 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL), a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.0 mL) and AcOEt (3.0 mL) were

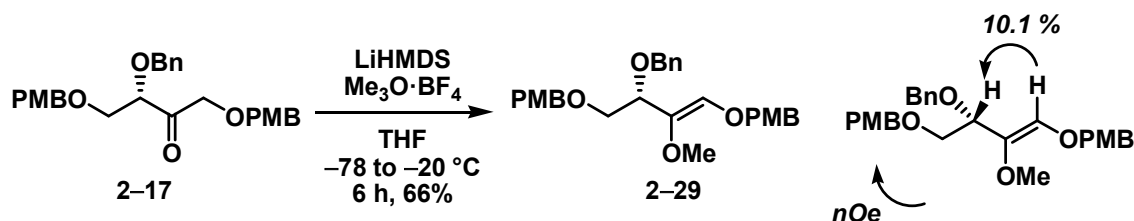
added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the compound **2-26** as a colorless oil (16.7 mg, 19.7 μmol, 43%). To a solution of compound **2-26** (16.7 mg, 19.7 μmol) in THF (0.2 mL) and MeOH (0.2 mL) was added 1 M HCl (40 μL). After stirring for 5 h at 50 °C, 1M NaOH (40 μL) and AcOEt (1.0 mL) were dropwise added at 0 °C. The resulting solution was concentrated *in vacuo*. H<sub>2</sub>O (1.0 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added to the residue and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the compound **2-27** as a colorless oil (14.1 mg, 17.4 μmol, 88%). To a solution of compound **2-27** (14.1 mg, 17.4 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.28 mL) was added molecular sieves 4Å (1 mg) and DDQ (4.8 mg, 21 μmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.15 mL), a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.15 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 4) to give the compound **2-28a** as a colorless oil (4.4 mg, 5.5 μmol, 32%) and the compound **2-28b** as a colorless oil (2.1 mg, 2.6 μmol, 15%).

Compound **2-28a** : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.56-7.50 (2H, m), 7.41-7.04 (20H, m), 6.66-6.60 (2H, m), 5.86 (1H, s), 4.81 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 4.66-4.59 (1H, br), 4.59 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.41 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.40 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.35-4.31 (1H, m), 4.29 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 4.14-4.07 (2H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.84 (1H, dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz), 3.78-3.70 (1H, br), 3.73 (1H, dd, *J* = 9.1, 9.1 Hz), 3.69 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.6 Hz), 3.64-3.57 (1H, m), 3.55 (1H, dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz), 3.01 (3H, s), 2.95 (3H, s), 1.90 (1H, ddd, *J* = 14.8, 9.9, 9.9 Hz), 1.40 (1H, ddd, *J* = 14.8, 2.5, 2.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 160.0, 139.5, 139.3, 139.1, 138.9, 131.8, 128.61, 128.57, 128.5, 127.5, 113.7, 99.6, 99.4, 80.3, 79.6, 79.3, 76.3, 75.4, 75.3, 74.7, 73.2, 72.4, 72.3, 70.7, 69.1, 63.5, 54.8, 54.3, 35.2.

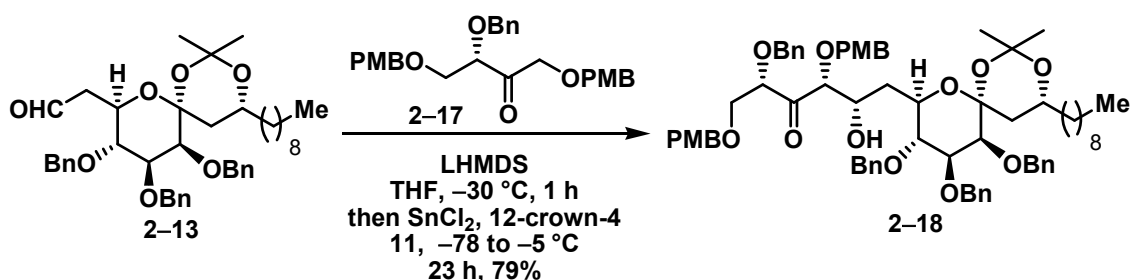
Compound **2-28b** : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.59-7.53 (2H, m), 7.40-7.04 (20H, m), 6.84-6.78 (2H, m), 6.37 (1H, s), 4.97 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.36 (1H, dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz), 4.35 (1H,



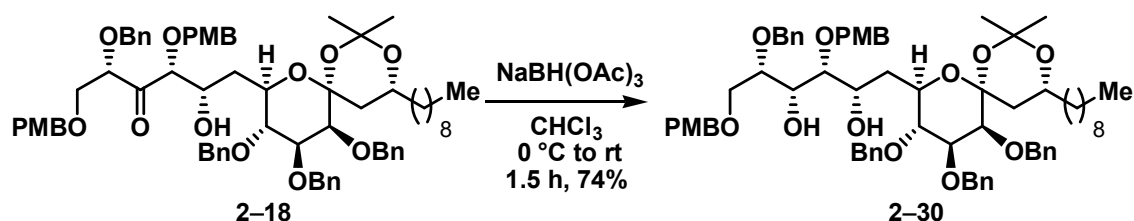
d,  $J = 11.9$  Hz), 4.28-4.20 (2H, m), 4.16 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz), 4.04 (1H, dd,  $J = 11.2, 5.1$  Hz), 4.01-3.95 (3H, m), 3.80-3.71 (2H, m), 3.57 (1H, ddd,  $J = 5.1, 3.2, 3.2$  Hz), 3.28 (3H, s), 3.11 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 3.04 (3H, s), 2.90 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 2.43-2.36 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160.3, 139.5, 139.2, 139.1, 138.6, 137.4, 128.62, 128.57, 128.54, 128.46, 127.5, 127.3, 117.7, 114.2, 99.6, 97.0, 80.7, 79.0, 75.7, 75.2, 73.3, 73.2, 72.7, 72.2, 71.9, 71.7, 71.0, 70.6, 62.9, 54.74, 54.70, 35.8.



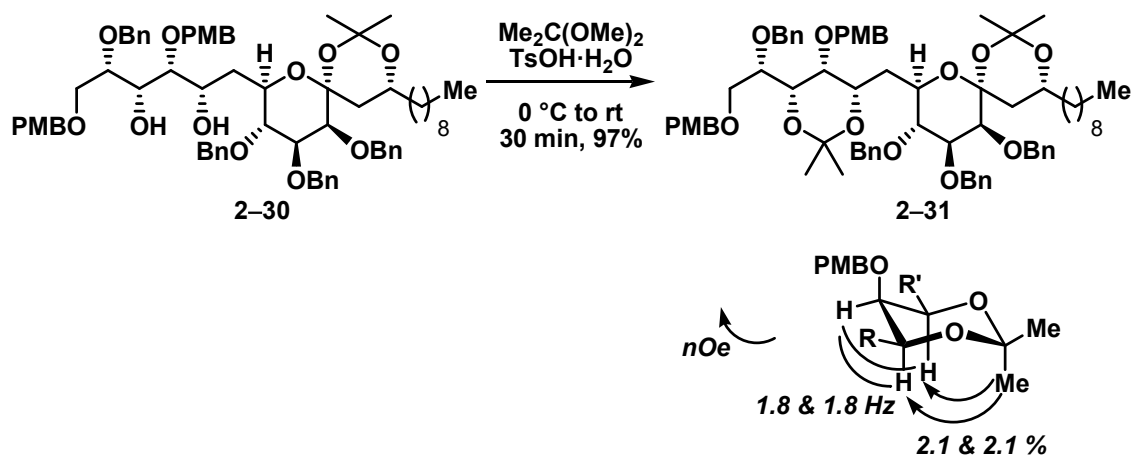
To a solvent of THF (2.0 mL) was added 1.02M LiHMDS in THF (0.20 mL) and was cooled to  $-78$  °C. A solution of compound **2-17** (20.0 mg, 44.4  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.2 mL) was added. After stirring for 30 min at  $-78$  °C, Meerwein reagent (35.9 mg, 0.243 mmol) was added at  $-78$  °C. After stirring for 6 h at  $-20$  °C, acetic acid (22  $\mu\text{L}$ ) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1.0 mL) and  $\text{AcOEt}$  (3.0 mL) were added the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (3.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (PhMe :  $\text{EtOAc} = 20 : 1$ ) to give the compound **2-29** as a colorless oil (13.7 mg, 29.5  $\mu\text{mol}$ , 66%). :  $R_f$  value: 0.48 (PhMe :  $\text{EtOAc} = 20 : 1$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -27.0$  ( $c$  1.06, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.35 (2H, m), 7.26-7.06 (7H, m), 6.81-6.72 (4H, m), 5.62 (1H, s), 4.65 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz), 4.40 (2H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.34 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.94-3.88 (3H, m), 3.82 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.27 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160.0, 159.6, 139.5, 136.6, 132.4, 131.3, 129.7, 129.6, 129.4, 128.5, 127.8, 127.5, 114.1, 114.0, 78.8, 74.2, 73.2, 71.7, 70.0, 59.6, 54.73, 54.69; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 487.2091; found 487.2093; IR (thin film, KBr): 2934, 2863, 1683, 1612, 1514, 1455, 1248, 1070, 1034, 819, 795.



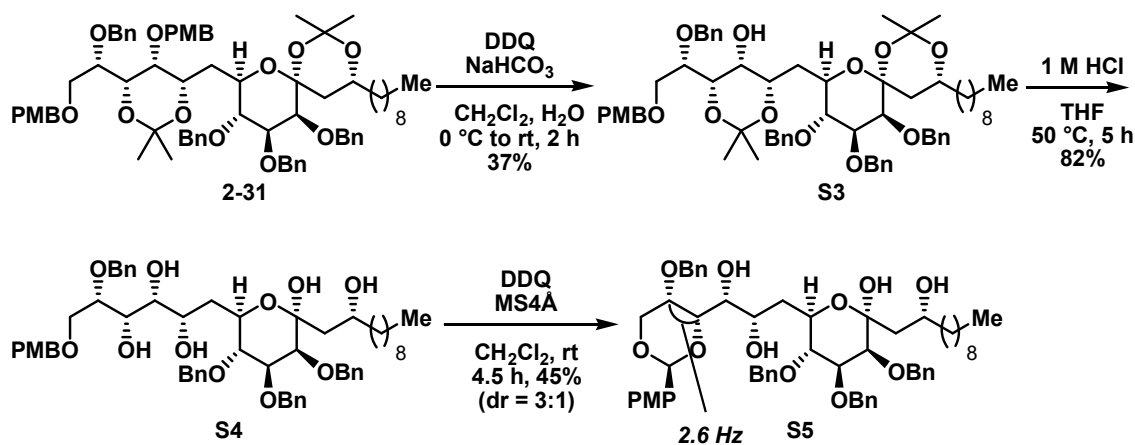
To a solvent of THF (0.45 mL) was added 1.02 M LiHMDS in THF (45  $\mu\text{L}$ ) and was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A solution of compound **2-17** (20.1 mg, 44.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.15 mL) was dropwise added. After stirring for 1 h at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , powdered  $\text{SnCl}_2$  (II) (8.7 mg, 46  $\mu\text{mol}$ ) was added at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring for 15 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , freshly distilled 12-crown-4 (14  $\mu\text{L}$ , 89  $\mu\text{mol}$ ) in THF (30  $\mu\text{L}$ ) was added. After stirring for 15 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , a solution of compound **2-13** (10.0 mg, 14.9  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.10 mL) and warmed to  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring for 23 h at  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ , acetic acid (5  $\mu\text{L}$ ) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 mL) and  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 4 : 1) to give the compound **2-18** as a colorless oil (13.2 mg, 11.8  $\mu\text{mol}$ , 79%). :  $R_f$  value: 0.45 (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 3 : 1);  $[\alpha]_D^{22} +9.9$  (*c* 1.17,  $\text{MeOH}$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.41-7.30 (8H, m), 7.24-7.04 (16H, m), 6.79-6.74 (2H, m), 6.73-6.68 (2H, m), 5.02 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.76-4.70 (1H, m), 4.70-4.63 (3H, m), 4.59 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.59-4.52 (4H, m), 4.52 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.39 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.35 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.28 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.28-4.23 (1H, m), 4.23-4.10 (3H, m), 3.90 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 5.3 Hz), 3.82 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 3.8 Hz), 3.64 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 3.28 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.13 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz), 2.41-2.32 (1H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.13 (1H, dd,  $J$  = 13.5, 2.8 Hz), 1.63 (3H, s), 1.57-1.43 (2H, m), 1.49 (3H, s) 1.40-1.20 (15H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 207.9, 159.8, 159.7, 139.5, 139.2, 139.1, 138.7, 130.6, 130.4, 130.10, 130.09, 129.64, 129.63, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 114.04, 114.02, 99.4, 98.8, 84.4, 82.6, 81.5, 81.0, 79.4, 75.4, 75.3, 73.3, 72.91, 72.86, 72.7, 72.5, 71.5, 70.3, 65.7, 54.70, 54.68, 37.8, 36.7, 36.2, 32.3, 31.1, 30.1, 30.00, 29.97, 29.8, 25.4, 23.7, 23.1, 14.3; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{69}\text{H}_{86}\text{O}_{13}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1145.5961; found 1145.5961; **IR** (thin film, KBr): 3489, 2926, 2855, 1727, 1613, 1514, 1455, 1249, 1109, 1030, 936, 737, 698.



To a solution of compound **2-18** (24.6 mg, 21.9  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CHCl}_3$  (0.5 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (13.9 mg, 65.6  $\mu\text{mol}$ ) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min, acetic acid (1.3  $\mu\text{L}$ , 23  $\mu\text{mol}$ ) was added. After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 mL) and  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL) were added. The aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 3 : 1) to give the compound **2-30** as a colorless oil (18.3 mg, 16.3  $\mu\text{mol}$ , 74%). :  $R_f$  value: 0.23 (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 7 : 2);  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +3.6$  ( $c$  1.17,  $\text{MeOH}$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.42-7.31 (8H, m), 7.22-7.04 (16H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 6.76-6.70 (2H, m), 5.03 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.76 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 4.69 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.63 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.59 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.57 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.56 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.53 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 4.48-4.41 (1H, m), 4.34 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.35-4.30 (1H, m), 4.31 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz), 4.30-4.26 (1H, m), 4.25-4.12 (3H, m), 4.06 (1H, ddd,  $J$  = 6.0, 4.1, 4.1 Hz), 3.83 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 4.1 Hz), 3.78 (1H, dd,  $J$  = 3.5, 3.5 Hz), 3.76 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 6.0 Hz), 3.66 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz), 3.47 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 3.30 (6H, s), 2.87 (1H, d,  $J$  = 6.0 Hz), 2.56-2.48 (1H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 2.15 (1H, dd,  $J$  = 13.2, 2.2 Hz), 1.69 (3H, s), 1.57-1.44 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.41-1.20 (15H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.7, 139.5, 139.2, 139.1, 129.7, 129.5, 128.6, 128.5, 128.1, 127.91, 127.88, 127.6, 114.1, 114.0, 99.5, 98.8, 81.32, 81.29, 81.0, 80.9, 79.9, 79.6, 75.4, 74.0, 73.5, 73.2, 72.9, 72.6, 71.3, 71.1, 70.9, 65.8, 54.7, 37.8, 36.6, 35.8, 32.3, 31.1, 30.1, 30.00, 29.98, 29.8, 25.4, 23.6, 23.1, 14.4; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{69}\text{H}_{88}\text{O}_{13}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1147.6117; found 1147.6118; **IR** (thin film, KBr): 3504, 2926, 2855, 1612, 1514, 1455, 1248, 1109, 1030, 936, 736, 698.

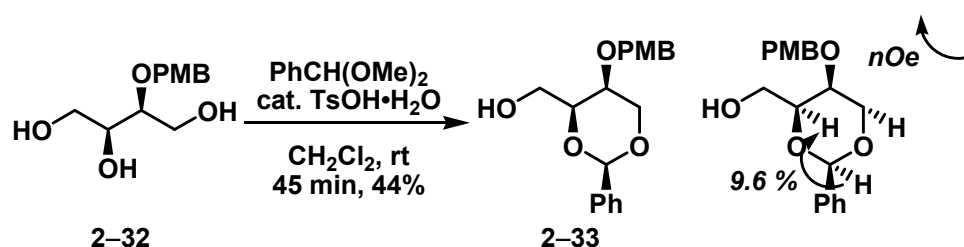


To a solution of compound **2-30** (33.4 mg, 29.7  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (0.65 mL) was added *p*-TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (0.6 mg, 3.2  $\mu\text{mol}$ ). After stirring for 30 min, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (PhMe : EtOAc = 40 : 1) to give the compound **2-31** as a colorless oil (33.6 mg, 28.8  $\mu\text{mol}$ , 97%). : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.45-7.39 (6H, m), 7.39-7.34 (3H, m), 7.27-7.06 (15H, m), 6.81-6.72 (4H, m), 5.13 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.91 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.85 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.79 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 4.77 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.70 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.56-4.51 (1H, m), 4.50 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.41 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.35 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.34-4.24 (1H, m), 4.28 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz), 4.21 (1H, dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz), 4.18-4.10 (2H, m), 3.96 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz), 3.81 (1H, dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.41 (1H, dd, *J* = 1.8, 1.8 Hz), 3.33 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.68-2.59 (1H, m), 2.25 (1H, dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz), 2.13-2.05 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.50-1.22 (17H, m), 1.54 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.92 (1H, t, *J* = 6.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.1, 158.9, 139.3, 138.83, 138.78, 138.7, 131.0, 130.4, 129.4, 129.1, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.51, 127.49, 127.3, 113.7, 113.5, 98.8, 98.7, 98.0, 81.6, 80.5, 78.8, 78.2, 75.1, 74.9, 74.0, 73.5, 72.91, 72.87, 72.6, 72.4, 69.9, 69.6, 69.1, 65.4, 55.2, 37.2, 36.1, 33.6, 31.9, 30.7, 29.8, 29.60, 29.56, 29.3, 25.0, 23.5, 22.7, 18.9, 14.1.

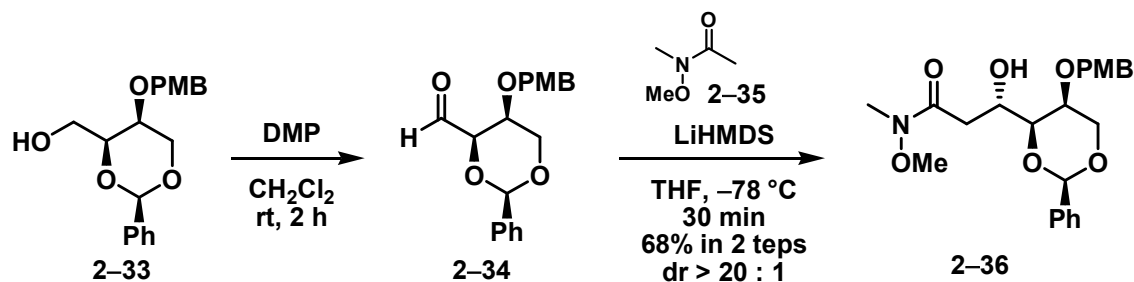


To a solution of compound **2-31** (30.0 mg, 25.7  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.9 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (90  $\mu\text{L}$ ) was added  $\text{NaHCO}_3$  (12.9 mg, 0.154 mmol) and DDQ (11.7 mg, 51.5  $\mu\text{mol}$ ) at  $0^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at room temperature,  $\text{NaHCO}_3$  (12.9 mg, 0.154 mmol) and DDQ (11.7 mg, 51.5  $\mu\text{mol}$ ) was added. After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1.0 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1.0 mL), and  $\text{AcOEt}$  (3.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (3.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 6 : 1) to give the compound **S3** as a colorless oil (10.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ , 37%). To a solution of compound **S3** (10.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.4 mL) was added 1 M  $\text{HCl}$  (0.1 mL). After stirring for 5 h at  $50^\circ\text{C}$ , 1 M  $\text{NaOH}$  (0.1 mL) and  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL) were dropwise added at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting solution was concentrated *in vacuo*.  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 mL) and  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL) were added to the residue and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL $\times$ 7). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 1 : 1) to give the compound **S4** as a colorless oil (7.6 mg, 7.9  $\mu\text{mol}$ , 82%). To a solution of compound **S4** (7.6 mg, 7.9  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) was added molecular sieves 4 $\text{\AA}$  (1 mg) and DDQ (2.7 mg, 12  $\mu\text{mol}$ ) at  $0^\circ\text{C}$ . After stirring for 4.5 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (0.5 mL), and  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 2 : 1) to give the compound **S5** as a colorless oil (2.6 mg, 2.7  $\mu\text{mol}$ , 34%). :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.58-7.50 (2H, m), 7.38-7.31 (8H, m), 7.24-7.07 (12H, m), 6.78-6.72 (2H, m), 6.47-6.40 (1H, br), 5.84 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.84 (1H, d,  $J$  = 10.9 Hz), 4.81-4.76 (1H, br), 4.64

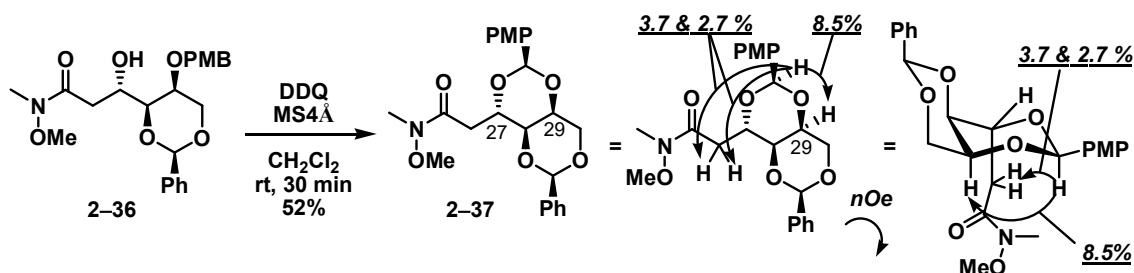
(1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.34 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz), 4.29-4.25 (1H, m), 4.23-4.19 (1H, m), 4.17-4.10 (2H, m), 4.16 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 4.06-3.98 (1H, m), 4.05 (1H, dd,  $J = 12.9, 2.6$  Hz), 3.78-3.68 (3H, m), 3.66-3.58 (1H, br), 3.55 (1H, dd,  $J = 2.6, 2.6$  Hz), 3.12 (3H, s), 2.91-2.74 (1H, br), 2.32-2.23 (1H, m), 1.92-1.80 (1H, m), 1.57-1.48 (1H, m), 1.43-1.01 (17H, m), 0.95 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160.2, 139.6, 139.4, 139.2, 128.7, 128.61, 128.59, 128.53, 128.49, 128.4, 127.5, 114.0, 99.6, 99.5, 81.7, 80.4, 79.9, 79.40, 79.36, 76.1, 75.8, 75.4, 73.1, 72.93, 72.89, 70.5, 69.7, 62.7, 54.4, 40.3, 32.3, 30.1, 30.02, 30.00, 29.97, 29.8, 23.1, 14.4.



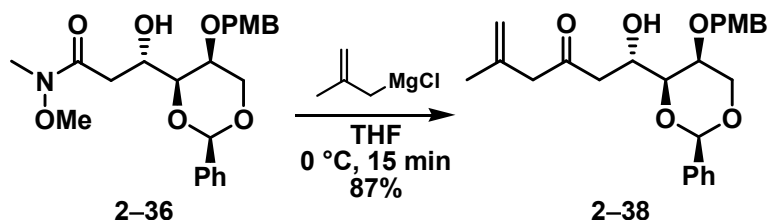
To a solution of compound **2-32**<sup>29)</sup> (1.92 g, 7.93 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) were added benzaldehyde dimethyl acetal (1.47 mL, 9.85 mmol) and  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (78.2 mg, 0.411 mmol). After stirring for 45 min, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 2) to give the compound **2-33** as a white solid (1.16 g, 3.51 mmol, 44%):  $R_f$  value: 0.21 (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 2);  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +25.3$  ( $c$  1.10, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.55-7.52 (2H, m), 7.40-7.33 (3H, m), 7.31-7.28 (2H, m), 6.92-6.88 (2H, m), 5.60 (1H, s), 4.78 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.46 (1H, dd,  $J = 13.0, 1.6$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.02 (1H, ddd,  $J = 7.0, 4.6, 1.6$  Hz), 3.95 (1H, dd,  $J = 11.4, 7.0$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 13.0, 1.6$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.67 (1H, dd,  $J = 11.4, 4.6$  Hz), 3.39 (1H, ddd,  $J = 1.6, 1.6, 1.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.4, 137.8, 129.7, 129.6, 128.9, 128.2, 126.2, 113.9, 101.3, 79.3, 70.3, 69.1, 67.8, 62.8, 55.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 353.1359; found 353.1359; IR (thin film, KBr): 3217, 2918, 1614, 1515, 1248, 1097, 1030, 892, 828, 743, 696.



To a solution of compound **2-33** (2.03 g, 6.14 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) was added DMP (5.21 g, 12.3 mmol). After stirring for 2 h, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL) were added. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the mixture of compound **2-34**. To a solution of **2-35** (1.91 mL, 18.0 mmol) in THF (40 mL) was dropwise added a solution of 1.0 M LiHMDS in THF (18.3 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at  $-78^\circ\text{C}$ , a solution of the mixture of compound **2-34** in THF (20 mL) was dropwise added at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min, AcOH (2.10 mL, 36.7 mmol) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL) and AcOEt (60 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (60 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the compound **2-36** as a colorless oil (1.81 g, 4.19 mmol, 68% in 2 steps). :  $R_f$  value: 0.30 (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 2);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -11.0$  ( $c$  1.15, MeOH); mp  $122\text{--}125^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.51–7.47 (2H, m), 7.37–7.31 (5H, m), 6.90–6.85 (2H, m), 5.56 (1H, s), 4.73 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.43 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 3.0$  Hz), 4.36 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.6$  Hz), 3.91 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.6$  Hz), 3.85 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.66 (1H, ddd,  $J = 1.6, 1.6, 1.6$  Hz), 3.60 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.99–2.91 (1H, m), 2.71–2.63 (1H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 173.9, 159.1, 138.0, 130.3, 129.6, 128.7, 128.0, 126.1, 113.6, 101.0, 81.1, 71.3, 68.9, 68.4, 66.1, 61.1, 55.2, 33.7, 31.6; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 454.1836; found 454.1835; **IR** (thin film, KBr): 3436, 2936, 2856, 1638, 1613, 1514, 1390, 1248, 1088, 1029, 835, 753, 700.



To a solution of compound **2-36** (3.6 mg, 8.5  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) was added molecular sieves 4 $\text{\AA}$  (1 mg) and DDQ (3.0 mg, 12.8  $\mu$ mol). After stirring for 30 min, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.2 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (0.2 mL), and  $\text{AcOEt}$  (0.4 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (0.4 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 1 : 1) to give the compound **2-37** as a colorless oil (1.9 mg, 4.4  $\mu$ mol, 52%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.60-7.56 (2H, m), 7.53-7.49 (2H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 6.92-6.87 (2H, m), 5.85 (1H, s), 5.62 (1H, s), 4.67 (1H, ddd,  $J$  = 9.4, 6.0, 1.0 Hz), 4.38 (1H, d,  $J$  = 12.8, 1.0 Hz), 4.12 (1H, d,  $J$  = 12.8, 2.0 Hz), 4.00 (1H, ddd,  $J$  = 2.0, 1.0, 1.0 Hz), 3.94 (1H, dd,  $J$  = 1.0, 1.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.09 (1H, dd,  $J$  = 14.6, 6.0 Hz), 3.01 (1H, d,  $J$  = 14.6, 9.4 Hz).

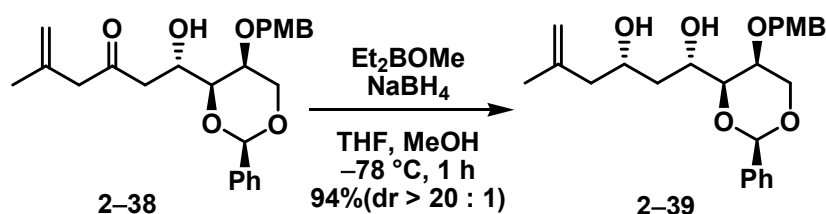


To a solution of magnesium (6.00g, 81.8 mmol) in THF were added catalytic amount of  $\text{I}_2$  and 3-chloro-2-methyl-1-propene (3.30 mL, 33 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 2 h at room temperature, 0.1 M Grignard reagent in THF was prepared.

To a solution of **2-36** (0.553 g, 1.28 mmol) in THF (11 mL) was dropwise added a solution of 0.1 M Grignard reagent in THF (25.0 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 15 min, 1 M aqueous solution of  $\text{HCl}$  (5.0 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and  $\text{AcOEt}$  (40 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (40 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 3 : 2) to give the compound **2-38** as a

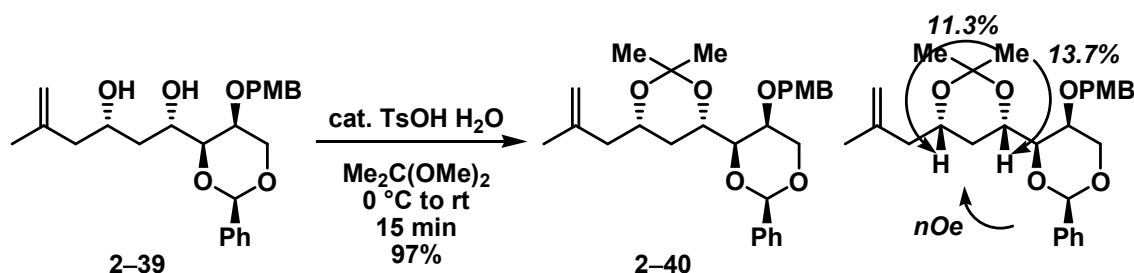


colorless oil (0.475 g, 1.11 mmol, 87%):  $R_f$  value: 0.29 (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 2);  $[\alpha]_D^{27} +9.7$  (*c* 1.22, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.50-7.46 (2H, m), 7.38-7.31 (5H, m), 6.91-6.87 (2H, m), 5.53 (1H, s), 4.93 (1H, dq,  $J = 1.6, 1.6$  Hz), 4.80-4.78 (1H, m), 4.75 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.46-4.39 (1H, m), 4.40 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.2$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.6$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.74 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz), 3.59 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.2, 1.2$  Hz), 3.11 (2H, s), 2.96 (1H, dd,  $J = 18.0, 3.0$  Hz), 2.95 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 2.67 (1H, dd,  $J = 18.0, 8.6$  Hz), 1.72 (3H, dd,  $J = 1.2, 1.2$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 210.2, 159.3, 138.6, 137.9, 130.1, 129.7, 128.8, 128.1, 126.1, 115.4, 113.8, 101.1, 80.9, 71.0, 68.6, 68.0, 65.8, 55.2, 52.8, 44.2, 22.6; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 449.1935; found 449.1924; **IR** (thin film, KBr): 3477, 2910, 2855, 1709, 1612, 1514, 1454, 1397, 1347, 1248, 1091, 1030, 895, 834, 753, 700.

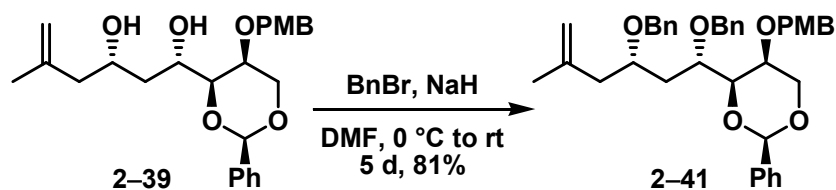


To a solution of compound **2-38** (1.23 g, 2.88 mmol) in THF (20 mL) and MeOH (4.0 mL) was added 1 M  $\text{Et}_2\text{BOMe}$  in THF (3.40 mL). After stirring for 15 min at room temperature, the resulting mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and added  $\text{NaBH}_4$  (0.150 g, 3.97 mmol). After stirring for 1 h at  $-78^\circ\text{C}$ , acetic acid (0.5 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and  $\text{AcOEt}$  (40 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (40 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. To the residue was added THF (20 mL), MeOH (4.0 mL) and 30% hydrogen peroxide solution in  $\text{H}_2\text{O}$  (7.0 mL). After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL) were dropwise added at  $0^\circ\text{C}$  and the aqueous layer was extracted with  $\text{EtOAc}$  (40 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 1 : 1) to give the compound **2-39** as a white solid (1.16 g, 2.71 mmol, 94%):  $R_f$  value: 0.44 (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 1 : 1);  $[\alpha]_D^{26} +4.4$  (*c* 1.72, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.52-7.48 (2H, m), 7.38-7.32 (5H, m), 6.92-6.87 (2H, m), 5.56 (1H, s), 4.90-4.87 (1H, m), 4.80-4.77 (1H, m), 4.78 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.56 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.42 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.2$  Hz), 4.22 (1H, dddd,  $J = 10.2, 8.0,$

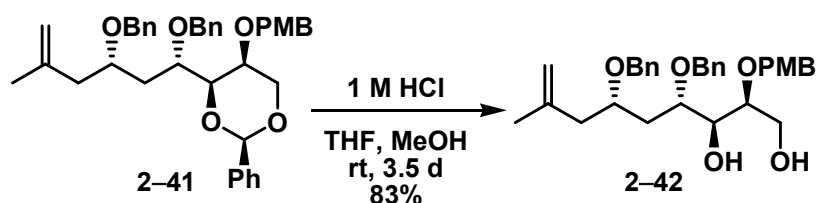
2.6, 2.6 Hz), 4.06-3.98 (1H, m), 3.91 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.2$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz), 3.62 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.2, 1.2$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 2.77-2.75 (1H, br), 2.18 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.02 (1H, ddd,  $J = 14.6, 2.6, 2.6$  Hz), 1.75 (3H, s), 1.44 (1H, ddd,  $J = 14.6, 10.2, 10.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.3, 142.1, 138.0, 130.1, 129.7, 128.8, 128.1, 126.1, 113.9, 113.6, 101.0, 81.8, 70.8, 70.5, 70.0, 68.5, 68.2, 55.2, 46.6, 39.1, 22.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 451.2091; found 451.2089; IR (thin film, KBr): 3423, 2909, 1612, 1514, 1248, 1098, 1030, 893, 835, 752, 700.



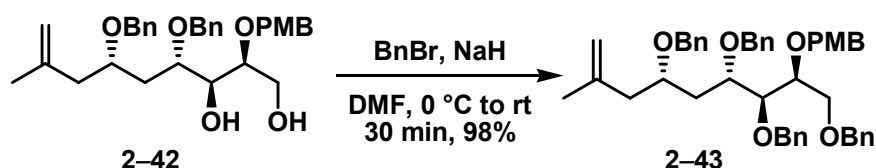
To a solution of compound **2-39** (8.6 mg, 20.1  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (0.20 mL) was added  $p$ -TsOH  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  (0.4 mg, 2.1  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (50  $\mu\text{L}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 15 min at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.50 mL) and  $\text{AcOEt}$  (0.50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (0.50 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $n$ -hexane :  $\text{EtOAc} = 6 : 1$ ) to give the compound **2-40** as a colorless oil (9.1 mg, 19.4  $\mu\text{mol}$ , 97%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.51-7.46 (2H, m), 7.37-7.29 (5H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 5.54 (1H, s), 4.79-4.76 (1H, m), 4.75-4.72 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.35 (1H, ddd,  $J = 11.6, 8.8, 2.6$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.4$  Hz), 4.07-3.99 (1H, m), 3.87 (1H, dd,  $J = 12.6, 1.4$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.4$  Hz), 3.55 (1H, ddd,  $J = 1.4, 1.4, 1.4$  Hz), 2.26 (1H, dd,  $J = 14.4, 7.0$  Hz), 2.11 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.6$  Hz), 1.88 (1H, ddd,  $J = 13.0, 2.6, 2.6$  Hz), 1.73 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.18 (1H, ddd,  $J = 13.0, 11.6, 11.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.2, 142.0, 138.1, 130.4, 129.6, 128.7, 128.1, 126.1, 113.7, 112.4, 101.2, 98.6, 82.5, 71.3, 68.7, 68.1, 67.4, 66.3, 55.3, 44.7, 33.9, 30.2, 22.9, 19.9.



To a solution of compound **2-39** (0.610 g, 1.42 mmol) in DMF (12 mL) was added BnBr (0.676 mL, 5.69 mmol) and NaH (0.248 g, 5.68 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 h at room temperature, NaH (0.248 g, 5.68 mmol) was added at 0 °C. After stirring for 38 h at room temperature, BnBr (0.338 mL, 2.85 mmol) and NaH (0.248 g, 5.68 mmol) were added at 0 °C. After stirring for 24 h at room temperature, NaH (0.248 g, 5.68 mmol) was added at 0 °C. After stirring for 28 h at room temperature, acetic acid (1.4 mL) was added at 0 °C. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and *n*-hexane (20 mL) were added and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane (20 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the compound **2-41** as a colorless oil (0.698 g, 1.15 mmol, 81%). : *R<sub>f</sub>* value: 0.42 (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +67.7 (*c* 1.13, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.48-7.44 (2H, m), 7.35-7.19 (15H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 5.44 (1H, s), 4.76-4.71 (2H, m), 4.67 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.61 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.43 (1H, dd, *J* = 12.4, 1.4 Hz), 4.31 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.11 (1H, ddd, *J* = 9.2, 5.8, 3.6 Hz), 3.91 (1H, dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 3.88-3.82 (1H, m), 3.83 (1H, dd, *J* = 12.4, 1.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.63 (1H, ddd, *J* = 1.2, 1.2, 1.2 Hz), 2.37 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 2.19 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz), 2.02 (1H, ddd, *J* = 15.0, 5.8, 4.6 Hz), 1.95 (1H, ddd, *J* = 15.0, 8.0, 3.8 Hz), 1.61 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 159.1, 142.9, 138.9, 138.6, 138.2, 130.4, 129.3, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 126.2, 113.6, 112.8, 101.4, 81.6, 74.9, 73.7, 71.3, 71.2, 70.4, 69.1, 68.0, 55.1, 43.4, 36.0, 22.7 ; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 631.3030; found 631.3029; IR (thin film, KBr): 3063, 3031, 2853, 1612, 1514, 1248, 1101, 1028, 892, 832, 747, 698.

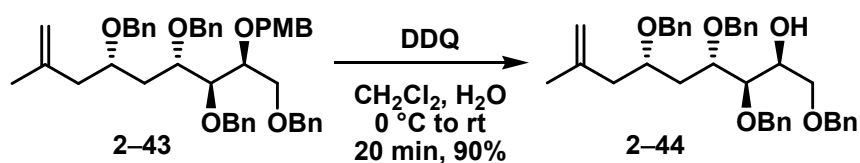


To a solution of compound **2-41** (0.600 g, 0.986 mmol) in MeOH (12 mL) was added 1 M HCl (1.2 mL). After stirring for 3.5 d at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (12 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the compound **2-42** as a colorless oil (0.425 g, 0.816 mmol, 83%). : *R*<sub>f</sub> value: 0.50 (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +69.6 (*c* 1.17, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.37-7.27 (8H, m), 7.25-7.20 (2H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 6.83-6.79 (2H, m), 4.86-4.83 (1H, m), 4.80-4.77 (1H, m), 4.66 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.40 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.13 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.96-3.86 (2H, m), 3.78 (1H, ddd, *J* = 8.6, 4.8, 3.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.72-3.62 (3H, m), 3.51 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.61 (1H, dd, *J* = 8.4, 3.0 Hz), 2.49 (1H, dd, *J* = 14.0, 4.4 Hz), 2.18 (1H, dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz), 2.02 (1H, ddd, *J* = 15.6, 4.6, 2.0 Hz), 1.88 (1H, ddd, *J* = 15.6, 8.8, 3.0 Hz), 1.74 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 159.2, 142.3, 138.2, 137.5, 130.3, 129.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 113.8, 113.5, 75.8, 75.7, 74.4, 73.8, 71.3, 71.1, 70.9, 62.9, 55.2, 42.3, 33.3, 22.9 ; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 543.2717; found 543.2701; IR (thin film, KBr): 3444, 3063, 3030, 2933, 1612, 1514, 1455, 1248, 1070, 1036, 823, 737, 698.



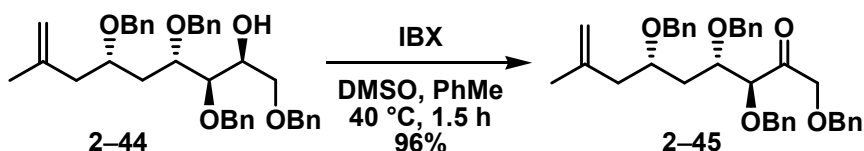
To a solution of compound **2-42** (0.180 g, 0.346 mmol) in DMF (3.6 mL) was added BnBr (0.164 mL, 1.38 mmol) and NaH (60.4 mg, 1.38 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min at room temperature, acetic acid (0.2 mL) was added at 0 °C. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (4.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane (4.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give

the compound **2-43** as a colorless oil (0.237 g, 0.338 mmol, 98%). :  $R_f$  value: 0.26 (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1);  $[\alpha]_D^{25} +10.1$  (*c* 1.28, MeOH);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.34-7.19 (22H, m), 6.81-6.77 (2H, m), 4.76-4.73 (1H, m), 4.74 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.70-4.67 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.54 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.48 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.43 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J = 5.2, 4.0$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.76-3.67 (3H, m), 3.58 (1H, dd,  $J = 10.0, 4.4$  Hz), 3.51 (1H, dd,  $J = 10.0, 5.2$  Hz), 2.20-2.06 (3H, m), 1.72 (1H, ddd,  $J = 14.6, 7.0, 4.0$  Hz), 1.62 (3H, s);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.1, 142.9, 138.9, 138.6, 138.0, 130.8, 129.5, 128.3, 128.25, 128.16, 127.9, 127.79, 127.76, 127.7, 127.6, 127.38, 127.36, 127.3, 113.6, 112.7, 80.3, 78.4, 76.4, 74.9, 74.3, 73.3, 72.8, 71.1, 70.7, 70.0, 55.2, 42.8, 35.2, 22.8 ; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 723.3656; found 723.3623; **IR** (thin film, KBr): 3063, 3030, 2862, 1612, 1513, 1454, 1248, 1094, 1070, 1028, 795, 735, 697.

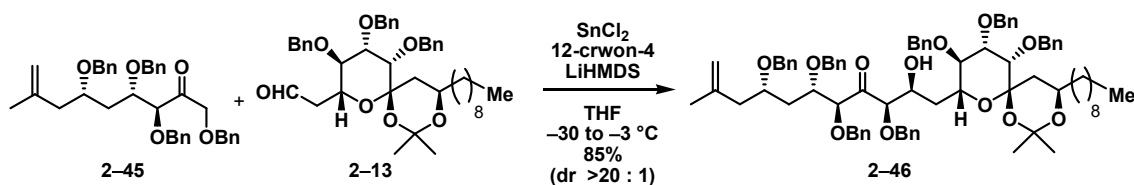


To a solution of compound **2-43** (0.545 g, 0.778 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 mL) was added DDQ (0.212 g, 0.934 mmol) at 0 °C. After stirring for 20 min at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (9.0 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (9.0 mL) and AcOEt (18 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (18 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 6 : 1) to give the compound **2-44** as a colorless oil (0.405 g, 0.697 mmol, 90%). :  $R_f$  value: 0.31 (*n*-hexane : EtOAc = 6 : 1);  $[\alpha]_D^{26} +18.2$  (*c* 1.10, MeOH);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.34-7.21 (20H, m), 4.79-4.76 (1H, m), 4.73-4.70 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.54 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 4.44 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.01 (1H, tdd,  $J = 6.0, 4.6, 3.8$  Hz), 3.83 (1H, ddd,  $J = 6.6, 5.6, 4.0$  Hz), 3.71-3.63 (2H, m), 3.50 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.16 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 2.31 (1H, dd,  $J = 14.0, 6.0$  Hz), 2.15 (1H, dd,  $J = 14.0, 6.0$  Hz), 2.00 (1H, ddd,  $J = 15.0, 6.6, 6.6$  Hz), 1.82 (1H, ddd,  $J = 15.0, 5.6, 5.6$  Hz), 1.66 (3H, s);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142.5, 138.6, 138.2, 138.10, 138.09, 138.06, 128.4, 128.32, 128.27, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 113.1, 79.0, 74.5, 73.3, 73.3, 72.1, 70.9, 70.6, 69.7, 42.6, 35.6, 22.8 ;

**HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $C_{38}H_{44}O_5Na$   $[M+Na]^+$ , 603.3081; found 603.3063; **IR** (thin film, KBr): 3474, 3062, 3029, 2864, 1496, 1453, 1207, 1093, 1027, 795, 734, 696.

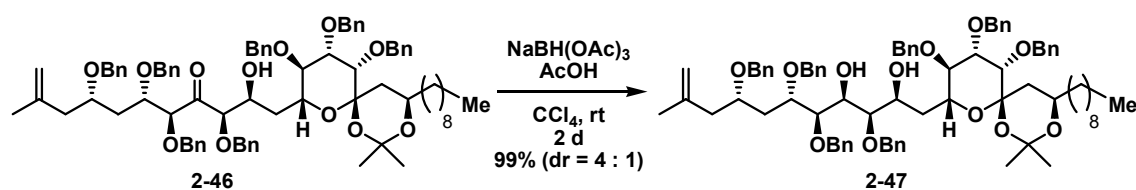


To a solution of compound **2-44** (0.390 g, 0.672 mmol) in PhMe (4.0 mL) and DMSO (4.0 mL) was added IBX (0.376 g, 1.34 mmol). After stirring for 1.5 h at 40 °C, a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  (4.0 mL) and a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (4.0 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with PhMe (8.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **2-45** as a colorless oil (0.375 g, 0.648 mmol, 96%). :  $R_f$  value: 0.28 (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1);  $[\alpha]_D^{23} +11.0$  ( $c$  1.24, MeOH);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.34-7.19 (20H, m), 4.81-4.77 (1H, m), 4.74-4.71 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.51 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.51 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.46 (2H, s), 4.43 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.40 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz), 4.34 (1H, d,  $J$  = 18.4 Hz), 4.26 (1H, d,  $J$  = 18.4 Hz), 4.13 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz), 3.96 (1H, ddd,  $J$  = 6.2, 6.2, 3.8 Hz), 3.70 (1H, dddd,  $J$  = 7.0, 6.2, 6.2, 5.2 Hz), 2.33 (1H, dd,  $J$  = 14.0, 6.2 Hz), 2.15 (1H, dd,  $J$  = 14.0, 6.2 Hz), 1.97 (1H, ddd,  $J$  = 14.8, 7.0, 6.2 Hz), 1.78 (1H, ddd,  $J$  = 14.8, 6.2, 5.2 Hz), 1.70 (3H, s);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 207.7, 142.4, 138.6, 138.0, 137.3, 137.2, 128.43, 128.40, 128.31, 128.27, 127.9, 127.84, 127.78, 127.6, 127.5, 113.1, 84.3, 77.2, 74.3, 74.2, 73.2, 72.8, 71.9, 70.6, 42.6, 34.9, 22.8; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $C_{38}H_{42}O_5Na$   $[M+Na]^+$ , 601.2924; found 601.2909; **IR** (thin film, KBr): 3064, 3030, 2864, 1728, 1496, 1454, 1096, 1028, 892, 736, 697.



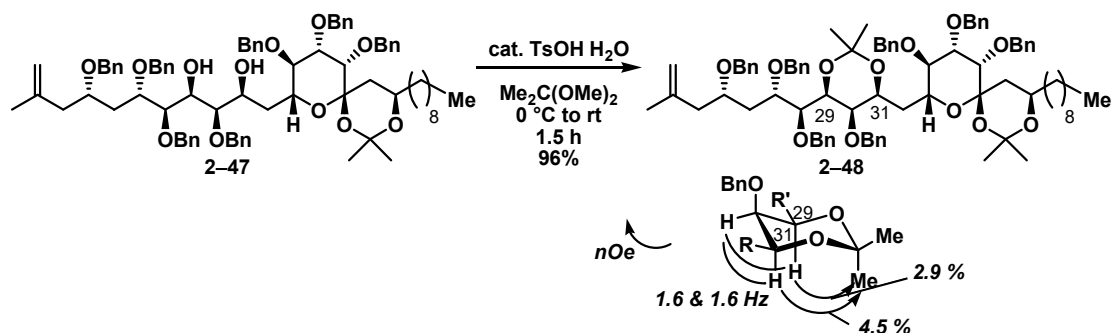
To a solution of 1.0 M LiHMDS in THF (0.23 mL) in THF (2.3 mL) was dropwise added a solution of **2-45** (0.129 g, 0.223 mmol) in THF (1.3 mL) at  $-78$  °C. After stirring for 1 h at  $-30$  °C,  $SnCl_2$  (43.7 mg, 0.230 mmol) was added at  $-78$  °C and the resulting mixture was stirred for 30 min and 12-crown-4 (73  $\mu$ L, 0.45 mmol) was added. After stirring for

15 min, a solution of **2-13** (50.0 mg, 74.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.90 mL) was dropwise added and the resulting mixture was stirred for 16 h at  $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Then AcOH (30  $\mu\text{L}$ , 0.52 mmol) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mL) and AcOEt (10.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 15 : 1) to give the compound **2-46** as a colorless oil (78.7 mg, 62.9  $\mu\text{mol}$ , 85%). :  $R_f$  value: 0.18 (*n*-hexane : EtOAc = 8 : 1);  $[\alpha]_D^{25} +9.3$  ( $c$  1.17, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.01 (35H, m), 5.04 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 5.01 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.88-4.84 (2H, m), 4.85 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 4.79-4.73 (1H, m), 4.77 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.64 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.55 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.41-4.24 (5H, m), 4.40 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.26 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.22-4.11 (3H, m), 3.83 (1H, dddd,  $J = 6.0, 6.0, 6.0, 6.0$  Hz), 3.65 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 3.18 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 2.39 (1H, dd,  $J = 14.0, 6.0$  Hz), 2.33-2.20 (4H, m), 2.19-2.10 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.58-1.43 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.40-1.20 (16H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 209.7, 143.1, 139.6, 139.4, 139.2, 139.0, 138.9, 138.8, 138.4, 128.6, 128.54, 128.48, 128.4, 127.6, 127.5, 113.2, 99.5, 98.8, 86.0, 83.4, 81.6, 80.9, 79.2, 77.8, 75.5, 75.3, 75.2, 73.5, 73.0, 72.8, 72.5, 72.0, 71.6, 70.7, 65.8, 42.9, 37.8, 36.6, 36.2, 35.3, 32.2, 31.1, 30.1, 29.99, 29.96, 29.8, 25.4, 23.6, 23.09, 23.07, 14.3; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{80}\text{H}_{98}\text{O}_{12}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1273.6950; found 1273.6931; **IR** (thin film, KBr) : 3518, 3064, 3030, 2925, 2854, 1722, 1497, 1454, 1379, 1260, 1210, 1106, 1028, 937, 735, 697.



To a solution of compound **2-46** (70.0 mg, 55.9  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CCl}_4$  (3.0 mL) was added  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (11.9 mg, 56.1  $\mu\text{mol}$ ) and AcOH (7.0  $\mu\text{L}$ , 0.122 mmol) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 30 min, the resulting mixture was warmed to room temperature and further stirred for 18.5 h.  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (23.8 mg, 0.112 mmol) and AcOH (7.0  $\mu\text{L}$ , 0.122 mmol) were added to the resulting mixture at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 30 min, the resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 h.  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (23.8 mg, 0.112 mmol) and AcOH (7.0  $\mu\text{L}$ , 0.122 mmol) were added to the mixture at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring

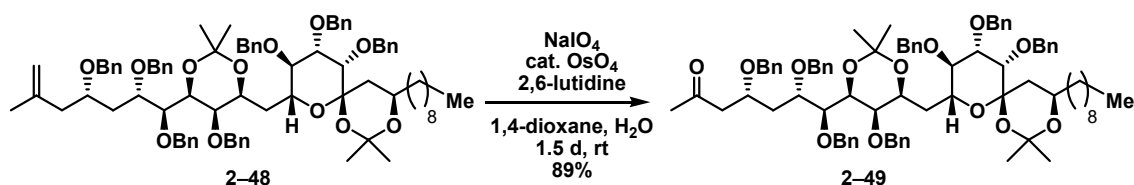
for 30 min, the resulting mixture was warmed to room temperature. After stirring for 4 h, NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23.8 mg, 0.112 mmol) and AcOH (7.0  $\mu$ L, 0.122 mmol) were added at 0 °C. After stirring for 30 min, the resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. Then a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL) and AcOEt (5.0 mL) were added at 0 °C and the aqueous layer was extracted with AcOEt (5.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : PhMe : EtOAc = 10 : 10 : 1) to give the compound **2-47** as a colorless oil (55.6 mg, 44.4  $\mu$ mol, 79%): *R*<sub>f</sub> value: 0.17 (*n*-hexane : EtOAc = 8 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +5.8 (*c* 1.24, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.28 (15H, m), 7.22-7.02 (20H, m), 5.02 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.89-4.85 (2H, m), 4.77 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.74 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.69 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.52-4.46 (1H, m), 4.50 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.41 (1H, ddd, *J* = 5.0, 4.0, 4.0 Hz), 4.27 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz), 4.23-4.11 (4H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.90 (1H, dddd, *J* = 6.0, 6.0, 6.0, 6.0 Hz), 3.81 (1H, dd, *J* = 4.0, 4.0 Hz), 3.65 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 3.49 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 3.45 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.60-2.53 (1H, m), 2.37 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 2.34-2.21 (3H, m), 2.16-2.04 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.56-1.43 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.40-1.20 (16H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143.2, 139.6, 139.4, 139.23, 139.16, 139.11, 139.07, 128.62, 128.58, 128.56, 128.53, 128.47, 127.6, 127.5, 113.3, 99.4, 98.8, 82.1, 81.3, 81.0, 80.4, 79.6, 78.2, 75.49, 75.46, 75.3, 74.2, 73.9, 73.3, 72.6, 71.7, 71.3, 71.0, 70.8, 65.8, 43.2, 37.8, 36.6, 36.1, 35.8, 32.3, 31.1, 30.1, 30.01, 29.97, 29.8, 25.4, 23.5, 23.13, 23.09, 14.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>80</sub>H<sub>100</sub>O<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 1275.7107; found 1275.7094; IR (thin film, KBr) : 3511, 3063, 3030, 2925, 2855, 1497, 1454, 1379, 1260, 1209, 1098, 1070, 1028, 734, 697.



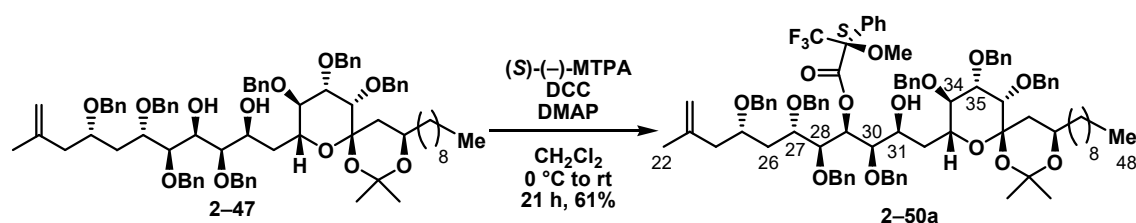
To a solution of compound **2-47** (70.0 mg, 55.8  $\mu$ mol) in 2,2-dimethoxypropane (1.4 mL)



was added *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (1.1 mg, 5.8 μmol) in 2,2-dimethoxypropane (50 μL) at 0 °C. After stirring for 45 min at room temperature, *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (1.1 mg, 5.8 μmol) in 2,2-dimethoxypropane (50 μL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 25 min. Then *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (1.1 mg, 5.8 μmol) in 2,2-dimethoxypropane (50 μL) was added to the resulting mixture at 0 °C. After stirring for 20 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1.5 mL) and AcOEt (1.5 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.5 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **2-48** as a colorless oil (69.5 mg, 53.7 μmol, 96%).: *R*<sub>f</sub> value: 0.35 (*n*-hexane : EtOAc 1= 10 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> −7.8 (*c* 1.24, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.43-7.18 (33H, m), 7.09-7.06 (2H, m), 4.98 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.98-4.92 (2H, m), 4.90 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.83 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.80-4.74 (5H, m), 4.71-4.68 (1H, m), 4.57 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.34-4.30 (1H, m), 4.29 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.11 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz), 4.10 (1H, dd, *J* = 9.8, 9.8 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* = 9.8, 2.4 Hz), 4.00-3.93 (1H, m), 3.93 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz), 3.81-3.75 (2H, m), 3.67-3.62 (1H, m), 3.54 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 3.19 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 2.44-2.28 (2H, m), 2.20 (1H, dd, *J* = 15.0, 4.8 Hz), 2.13 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz), 1.91 (1H, dd, *J* = 13.4, 2.0 Hz), 1.82-1.75 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.52-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.33-1.18 (17H, m), 1.28 (3H, s), 1.25 (3H, s), 0.87 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 143.6, 140.2, 139.8, 139.7, 139.3, 139.23, 139.17, 128.63, 128.56, 128.53, 128.51, 128.45, 128.4, 128.3, 127.93, 127.90, 127.8, 127.6, 127.50, 127.48, 127.4, 113.3, 99.30, 99.29, 98.8, 82.2, 81.2, 78.9, 78.8, 76.6, 76.0, 75.6, 75.4, 75.26, 75.25, 73.1, 73.0, 72.6, 70.8, 70.7, 70.4, 69.8, 65.8, 42.6, 37.9, 36.7, 34.9, 34.7, 32.3, 31.3, 30.2, 30.05, 30.03, 29.97, 29.7, 25.5, 23.9, 23.2, 23.1, 19.0, 14.3; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>83</sub>H<sub>104</sub>O<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 1315.7420; found 1315.7423; IR (thin film, KBr) : 3063, 3029, 2988, 2925, 2854, 1497, 1454, 1379, 1261, 1206, 1090, 1028, 734, 696.

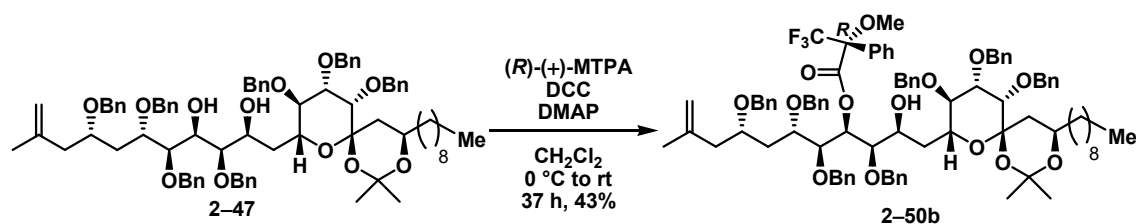


$\mu\text{L}$ ) and  $\text{NaIO}_4$  (49.3 mg, 0.216 mmol). After stirring for 12 h, 2,6-lutidine (25  $\mu\text{L}$ , 0.217 mmol) and  $\text{NaIO}_4$  (49.3 mg, 0.216 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 11 h and 2,6-lutidine (25  $\mu\text{L}$ , 0.217 mmol) and  $\text{NaIO}_4$  (49.3 mg, 0.216 mmol) was added. After stirring for 13 h, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (2.0 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2.0 mL) and EtOAc (4.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (4.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give the compound **2-49** as a colorless oil (62.4 mg, 48.2  $\mu\text{mol}$ , 89%).:  $R_f$  value: 0.15 (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 1);  $[\alpha]_D^{25} -16.7$  (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.52-7.35 (11H, m), 7.28-7.03 (24H, m), 5.21 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 5.20 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 5.07 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 5.02 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 5.00 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.92 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 4.90 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 4.73-4.67 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.58 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.51 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.42-4.33 (5H, m), 4.32-4.25 (1H, m), 4.30 (1H, dd,  $J$  = 9.4, 2.0 Hz), 4.23-4.16 (2H, m), 4.13 (1H, d,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz), 4.07 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.68 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 3.66 (1H, dd,  $J$  = 1.4, 1.4 Hz), 2.80-2.72 (1H, m), 2.55-2.46 (1H, m), 2.43 (1H, dd,  $J$  = 15.4, 5.0 Hz), 2.32 (1H, dd,  $J$  = 15.4, 6.4 Hz), 2.30-2.21 (2H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 1.73 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.60-1.53 (1H, m), 1.58 (6H, s), 1.50-1.42 (1H, m), 1.39 (3H, s), 1.38-1.23 (15H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 206.5, 140.2, 139.83, 139.78, 139.4, 139.25, 139.22, 128.63, 128.57, 128.54, 128.51, 128.44, 128.37, 127.90, 127.88, 127.6, 127.5, 127.4, 99.3, 99.2, 98.8, 82.3, 81.2, 79.4, 78.7, 76.2, 76.1, 75.6, 75.43, 75.37, 73.6, 73.14, 73.06, 72.6, 71.2, 70.6, 70.3, 70.2, 65.9, 47.0, 37.9, 36.7, 35.4, 33.7, 32.3, 31.2, 31.0, 30.2, 30.1, 30.02, 29.97, 29.7, 25.5, 24.0, 23.1, 19.1, 14.3; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{82}\text{H}_{102}\text{O}_{13}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1317.7213; found 1317.7190; **IR** (thin film, KBr) : 3063, 3030. 2989, 2925, 2854, 1716, 1497, 1454, 1379, 1262, 1206, 1090, 1028, 735, 697.



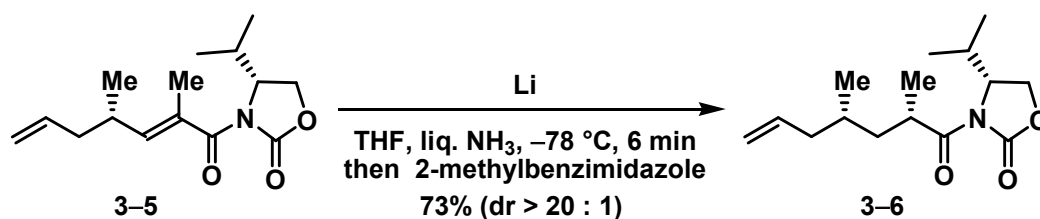
To a solution of compound **2-47** (10.0 mg, 8.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.20 mL) were added (*S*)-(-)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetic acid (5.6 mg, 8.0  $\mu\text{mol}$ ), DCC (9.9 mg, 48.0  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (0.3 mg, 24.6  $\mu\text{mol}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 21 h at room

temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.2 mL) was added and the solution was filtered through a cotton plug. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (0.4 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **2-50a** as a colorless oil (7.2 mg, 4.9  $\mu\text{mol}$ , 61%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.51-7.47 (2H, m), 7.40-7.14 (36H, m), 7.12-7.07 (2H, m), 5.63 (1H, dd,  $J = 5.8$ , 5.8 Hz), 4.95 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.79 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.78 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.76-4.73 (1H, m), 4.73 (2H, s), 4.71-4.69 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.56-4.42 (5H, m), 4.40 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.28 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.23 (1H, dd,  $J = 5.8$ , 4.0 Hz,  $\text{C}_{28}\text{-H}$ ), 4.03-3.98 (1H, m,  $\text{C}_{27}\text{-H}$ ), 3.99 (1H, dd,  $J = 9.4$ , 2.4 Hz,  $\text{C}_{35}\text{-H}$ ), 3.93-3.87 (1H, m,  $\text{C}_{31}\text{-H}$ ), 3.84-3.76 (2H, m), 3.70 (1H, ddd,  $J = 9.4$ , 9.4, 3.4 Hz), 3.57 (1H, dd,  $J = 9.4$ , 9.4 Hz,  $\text{C}_{34}\text{-H}$ ), 3.50-3.46 (2H, m), 3.48 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{C}_{30}\text{-H}$ ), 3.42 (3H, s), 2.29 (1H, ddd,  $J = 14.4$ , 8.0, 5.6 Hz,  $\text{C}_{26}\text{-H}_a$ ), 2.22 (1H, dd,  $J = 14.4$ , 5.0 Hz), 2.16 (1H, dd,  $J = 14.4$ , 8.0 Hz), 1.86-1.69 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.36-0.98 (14H, m), 1.28 (6H, s), 0.88 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz); ESI  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{90}\text{H}_{107}\text{O}_{14}\text{F}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1491.7511; found 1491.9467.



To a solution of compound **2-47** (10.0 mg, 8.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.20 mL) were added (*R*)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetic acid (5.6 mg, 8.0  $\mu\text{mol}$ ), DCC (9.9 mg, 48.0  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (0.3 mg, 24.6  $\mu\text{mol}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 37 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.2 mL) was added and the solution was filtered through a cotton plug. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (0.4 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 12 : 1) to give the compound **2-50b** as a colorless oil (7.2 mg, 3.4  $\mu\text{mol}$ , 43%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.53-7.49 (2H, m), 7.40-7.13 (38H, m), 5.71 (1H, dd,  $J = 5.2$ , 5.2 Hz), 4.96 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.82 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 4.75-4.73 (1H, m), 4.73 (2H, s), 4.70-4.68 (1H, m), 4.66 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.44 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.43 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 4.38 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.12 (1H, dd,  $J = 5.2$ ,

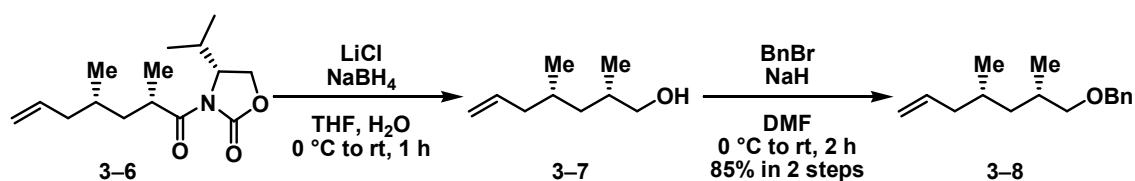
5.2 Hz, C<sub>28</sub>-H), 4.10-4.04 (1H, m, C<sub>31</sub>-H), 4.01 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, C<sub>35</sub>-H), 3.92-3.86 (1H, m, C<sub>27</sub>-H), 3.86-3.73 (3H, m), 3.66 (1H, dd,  $J = 9.6, 9.6$  Hz, C<sub>34</sub>-H), 3.57 (1H, dd,  $J = 5.2, 3.2$  Hz, C<sub>30</sub>-H), 3.52-3.48 (1H, br), 3.49 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 3.33 (3H, s), 2.22-2.13 (1H, m, C<sub>26</sub>-Ha), 2.18 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 2.07-2.00 (1H, m, C<sub>32</sub>-Ha), 1.88-1.80 (2H, m), 1.82-1.74 (1H, m, C<sub>26</sub>-Hb), 1.60 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.39-0.99 (14H, m), 1.28 (6H, s), 0.88 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz); ESI  $m/z$  calcd for C<sub>90</sub>H<sub>107</sub>O<sub>14</sub>F<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 1491.7511; found 1491.9615.



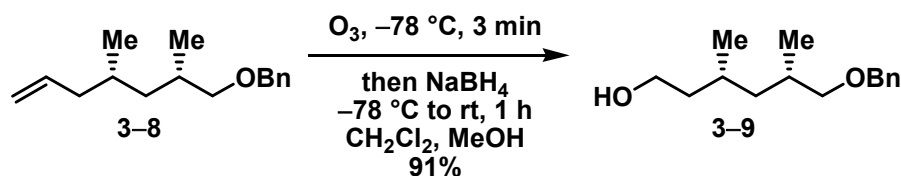
To a solution of known compound **3-5**<sup>32b</sup> (58.2 mg, 0.219 mmol) in dry THF (1.5 mL) and liq. NH<sub>3</sub> (5.0 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added lithium (3.3 mg, 0.476 mmol). After stirring for 6 min, 2-methylbenzimidazole (63.8 mg, 0.483 mmol) was added and stirred for 10 min. Then NH<sub>4</sub>Cl (35.2 mg, 0.658 mmol) was added and the mixture was warmed to room temperature to remove NH<sub>3</sub>. EtOAc (3.0 mL) and H<sub>2</sub>O (3.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3.0 mL $\times$ 2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 8 : 1) to give the compound **3-6** as a colorless oil (42.5 mg, 0.159 mmol, 73%).

**Gram scale synthesis** : To a solution of compound **3-5** (3.11 g, 11.7 mmol) in dry THF (90 mL) and liq. NH<sub>3</sub> (300 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added lithium (0.167 g, 24.1 mmol). After stirring for 25 min, 2-methylbenzimidazole (6.34 g, 48.0 mmol) in EtOAc (120 mL) was added and stirred for 10 min. Then NH<sub>4</sub>Cl (5.01 g, 93.6 mmol) was added and the mixture was warmed to room temperature to remove NH<sub>3</sub>. EtOAc (200 mL) and H<sub>2</sub>O (200 mL) were added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (200 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 8 : 1) to give the compound **3-6** as a colorless oil (2.10 g, 7.85 mmol, 67%). :  $R_f$  value: 0.32 (*n*-hexane : EtOAc = 8 : 1);  $[\alpha]_D^{25} -51.8$  ( $c$  1.16, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 5.76 (1H, dddd,  $J = 17.0, 10.2, 7.0, 7.0$  Hz), 5.04-4.96 (2H, m), 4.46 (1H, ddd,  $J = 9.0, 3.8, 3.4$  Hz), 4.26 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.4$  Hz), 3.97 (1H, ddq,  $J = 8.2, 7.0, 6.6$  Hz), 2.34 (1H, qqd,  $J = 7.0, 7.0, 3.8$  Hz), 2.11 (1H, dddd,  $J = 14.0, 7.0, 1.2, 1.2$  Hz), 1.93-1.82 (2H,

m), 1.55-1.46 (1H, m), 1.21-1.15 (1H, m), 1.14 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 177.4, 153.7, 137.1, 115.9, 62.9, 58.4, 41.1, 41.0, 35.1, 30.6, 28.3, 19.5, 18.0, 17.8, 14.5; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 290.1727; found 290.1726; **IR** (thin film, KBr): 3075, 2965, 2931, 2876, 1780, 1698, 1386, 1232, 1202, 992, 912, 795.

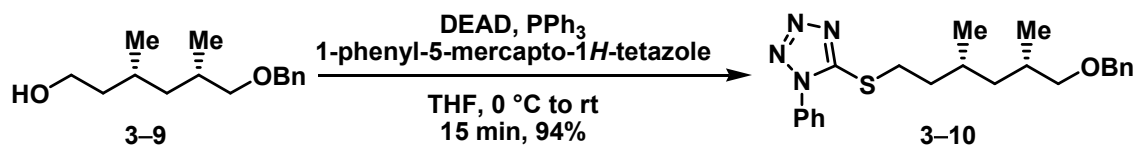


To a solution of compound **3-6** (2.10 g, 7.85 mmol) in THF (40 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL) were added LiCl (1.17 g, 27.6 mmol) and  $\text{NaBH}_4$  (1.04 g, 27.5 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, acetic acid (3.2 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL) and  $\text{AcOEt}$  (40 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (40 mL $\times$ 2). The combined organic layer was carefully concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $n$ -hexane :  $\text{EtOAc} = 5 : 1$ ) to give the volatile compound **3-7** as a colorless oil. To a solution of compound **3-7** in DMF (40 mL) were added BnBr (1.40 mL, 11.8 mmol) and NaH (0.514 g, 11.8 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, acetic acid (1.4 mL) was added at 0 °C. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL) and  $n$ -hexane (80 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $n$ -hexane (80 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $n$ -hexane : PhMe = 5 : 1) to give the compound **3-8** as a colorless oil (1.56 g, 6.71 mmol, 85% in 2 steps). :  $R_f$  value: 0.33 ( $n$ -hexane : PhMe = 5 : 1);  $[\alpha]_D^{24} +4.2$  ( $c$  1.13, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.24 (5H, m), 5.77 (1H, dddd,  $J = 16.8, 10.4, 7.2, 7.2$  Hz), 5.02-4.95 (2H, m), 4.52 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 4.48 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 3.34 (1H, dd,  $J = 9.0, 5.0$  Hz), 3.20 (1H, dd,  $J = 9.0, 7.0$  Hz), 2.08 (1H, dddd,  $J = 14.0, 7.2, 5.0, 1.4, 1.4$  Hz), 1.94-1.79 (2H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.37 (1H, ddd,  $J = 14.0, 7.0, 7.0$  Hz), 1.00-0.92 (1H, m), 0.95 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.88 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.8, 137.4, 128.3, 127.5, 127.4, 115.6, 76.0, 72.9, 41.0, 41.0, 30.9, 30.1, 20.1, 18.0; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 255.1719; found 255.1720; **IR** (thin film, KBr): 2956, 2913, 2852, 1639, 1454, 1377, 1362, 1100, 910, 734, 698.

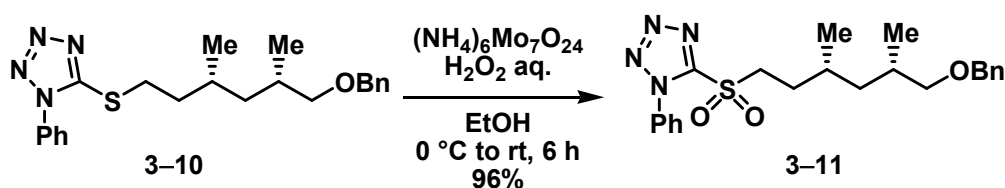


To a solution of compound **3-8** (46.6 mg, 0.201 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) and MeOH (2.5 mL) was bubbled through O<sub>3</sub> at –78 °C for 3 min. After releasing excess O<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub> (39.7 mg, 1.05 mL) was added at –78 °C and the resulting mixture was gradually warmed to room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, acetic acid (0.14 mL) was added at 0 °C. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL) and AcOEt (5.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (5.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the compound **3-9** as a colorless oil (43.1 mg, 0.182 mmol, 91%).

**Gram scale synthesis** : To a solution of compound **3-8** (1.58 g, 6.80 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) and MeOH (80 mL) was bubbled through O<sub>3</sub> at –78 °C for 38 min. After releasing excess O<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub> (1.29 g, 34.1 mmol) was added at –78 °C and the resulting mixture was gradually warmed to room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, acetic acid (2.4 mL) was added at 0 °C. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (80 mL) and AcOEt (80 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (160 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the compound **3-9** as a colorless oil (1.32 g, 5.58 mmol, 82%). : *R*<sub>f</sub> value: 0.30 (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +3.5 (*c* 1.15, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.36-7.26 (5H, m), 4.52 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.48 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.76-3.60 (2H, m), 3.33 (1H, dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz), 3.24 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz), 1.94-1.81 (1H, m), 1.72-1.55 (2H, m), 1.39 (1H, ddd, *J* = 14.0, 6.8, 6.8 Hz), 1.39-1.29 (1H, m), 1.22 (1H, dd, *J* = 5.0, 5.0 Hz), 1.03-0.95 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 6.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 138.7, 128.3, 127.5, 127.4, 75.8, 73.0, 61.0, 41.5, 39.6, 30.9, 26.9, 20.4, 18.0; **HRMS (ESI)** *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 259.1669; found 259.1669; **IR** (thin film, KBr): 3357, 2956, 2925, 2870, 1454, 1362, 1096, 1071, 795, 735, 697.

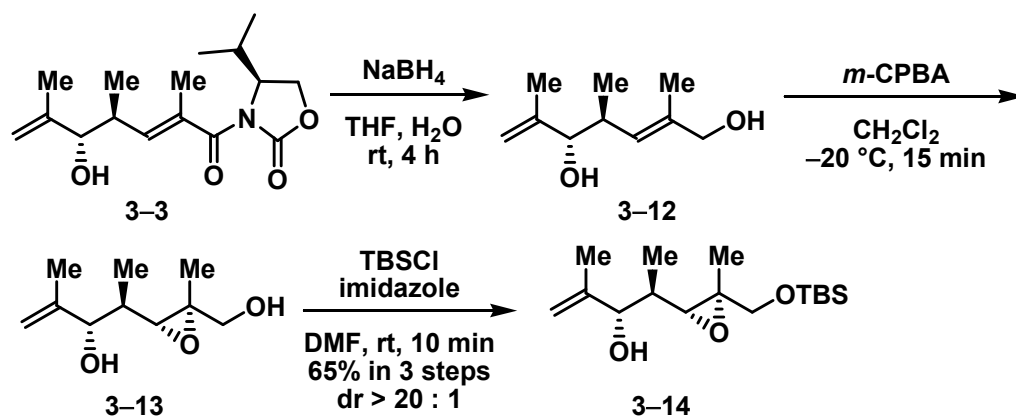


To a solution of compound **3-9** (1.32 g, 5.61 mmol) in dry THF (26 mL) were added triphenylphosphine (2.20 g, 8.39 mmol), 1-phenyl-5-mercapto-1*H*-tetrazole (1.49 g, 8.36 mmol) and 2.2 M diethyl azodicarboxylate in PhMe (3.80 mL, 8.36 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) and AcOEt (30 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (30 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the compound **3-10** as a colorless oil (2.08 g, 5.25 mmol, 94%). : *R*<sub>f</sub> value: 0.44 (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +0.3 (*c* 1.07, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.60-7.51 (5H, m), 7.35-7.24 (5H, m), 4.50 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 3.46 (1H, ddd, *J* = 13.0, 9.8, 5.4 Hz), 3.35 (1H, ddd, *J* = 13.0, 9.4, 6.4 Hz), 3.31 (1H, dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz), 3.22 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz), 1.90-1.77 (2H, m), 1.75-1.65 (1H, m), 1.63-1.53 (1H, m), 1.42 (1H, ddd, *J* = 13.8, 7.0, 7.0 Hz), 1.02 (1H, ddd, *J* = 13.8, 7.2, 7.2 Hz), 0.96 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154.4, 138.7, 133.7, 130.0, 129.7, 128.3, 127.4, 127.4, 123.8, 75.7, 72.9, 41.0, 35.7, 31.2, 30.8, 29.7, 19.8, 17.9; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>4</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>, 419.1876; found 419.1872; IR (thin film, KBr): 2956, 2924, 2869, 1597, 1499, 1454, 1385, 1090, 1074, 761, 737, 696.



To a solution of compound **3-10** (2.08 g, 5.25 mmol) in EtOH (60 mL) was dropwise added a solution of hexaammonium heptamolybdate tetrahydrate (1.94 g, 1.57 mmol) in 30% hydrogen peroxide (6.0 mL) at 0 °C. After stirring for 10 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaCl (40 mL) and AcOEt (40 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (40 mL×3). The combined organic layer was carefully concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the compound **3-11** as a colorless oil (2.21

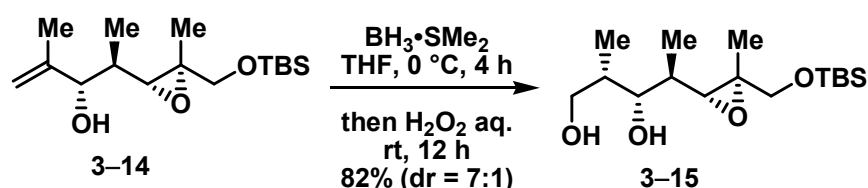
g, 5.16 mmol, 98%). :  $R_f$  value: 0.39 ( $n$ -hexane : EtOAc = 5 : 1);  $[\alpha]_D^{24} -3.7$  ( $c$  1.10, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.71-7.57 (5H, m), 7.37-7.25 (5H, m), 4.51 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.76 (1H, ddd,  $J = 14.4, 11.6, 5.0$  Hz), 3.67 (1H, ddd,  $J = 14.4, 10.8, 5.0$  Hz), 3.29 (1H, dd,  $J = 9.0, 6.0$  Hz), 3.25 (1H, dd,  $J = 9.0, 6.0$  Hz), 2.02-1.89 (1H, m), 1.89-1.78 (1H, m), 1.79-1.67 (2H, m), 1.43 (1H, ddd,  $J = 14.0, 6.6, 6.6$  Hz), 1.05 (1H, ddd,  $J = 14.0, 7.0, 7.0$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 153.4, 138.6, 133.0, 131.4, 129.7, 128.3, 127.49, 127.46, 125.0, 75.4, 73.0, 54.0, 40.7, 30.8, 29.4, 28.1, 19.7, 17.8; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_4\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 451.1774; found 451.1775; **IR** (thin film, KBr): 2957, 2918, 2871, 1497, 1454, 1341, 1152, 1099, 1076, 763, 740, 689, 627.



To a solution of known compound **3-3**<sup>33)</sup> (5.80 g, 19.7 mmol) in THF (120 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (6.0 mL) was added  $\text{NaBH}_4$  (2.46 g, 65.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 4 h at room temperature, acetic acid (4.5 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (120 mL) and AcOEt (120 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (120 mL $\times$ 4). The combined organic layer was carefully concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $n$ -hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the mixture of compound **3-12**. To a solution of mixture of compound **3-12** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) was dropwise added *m*-chloroperoxybenzoic acid (3.21 g, 18.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) at  $-20^\circ\text{C}$ . After stirring for 15 min, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (60 mL) were added and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL $\times$ 5). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $n$ -hexane : EtOAc = 1 : 2) to give the mixture

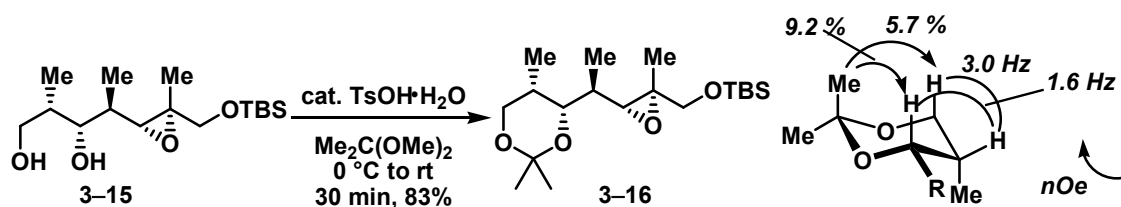


of compound **3-13**. To a solution of mixture of compound **3-13** in DMF (50 mL) were added imidazole (2.65 g, 39.0 mmol) and TBSCl (2.94 g, 19.5 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (100 mL×2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **3-14** as a colorless oil (3.86 g, 12.8 mmol, 65% in 3 steps). : *R*<sub>f</sub> value: 0.22 (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -11.2 (*c* 1.31, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.97-4.94 (1H, m), 4.92 (1H, dq, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 4.07 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz), 3.61 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.58 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 2.83 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 2.82 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 1.73-1.71 (3H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.33 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.83 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 144.8, 113.9, 81.4, 67.6, 64.5, 59.7, 35.7, 25.8, 18.3, 16.6, 14.3, 13.4, -5.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>, 323.2013; found 323.2015; IR (thin film, KBr): 3467, 2957, 2930, 2858, 1652, 1463, 1385, 1255, 1094, 838, 778.

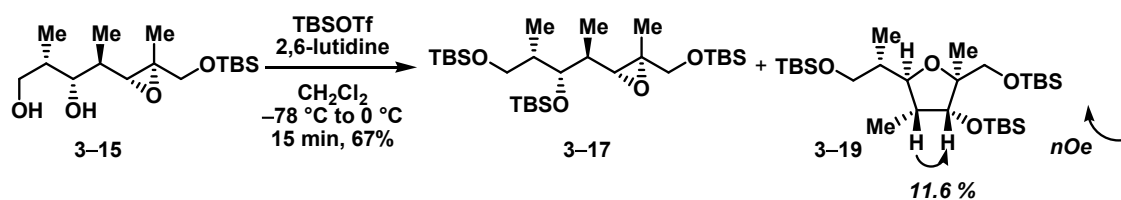


To a solution of 2 M BH<sub>3</sub> · SMe<sub>2</sub> in THF (0.525 mL) was carefully dropwise added a solution of compound **3-14** (0.100 g, 0.333 mmol) in dry THF (2.1 mL) at 0 °C. After stirring for 4 h, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.4 mL) and 30 % aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> were carefully added and the resulting mixture was warmed to room temperature. After stirring for 12 h, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.510 g, 3.23 mmol) was carefully added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give the compound **3-15** as a colorless oil (76.2 mg, 0.239 mmol, 72%): *R*<sub>f</sub> value: 0.23 (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +6.1 (*c* 1.06, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.89 (1H, ddd, *J* = 8.8, 2.6, 2.0 Hz), 3.79 (1H, ddd, *J* = 11.0, 3.6, 3.6 Hz), 3.68 (1H, ddd, *J* = 11.0, 8.0, 6.0 Hz), 3.60 (2H, s), 3.04-3.01 (1H, br), 2.85 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 2.57 (1H, dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz), 1.86-1.78 (1H, m), 1.62 (1H, ddq, *J* = 9.2, 8.8, 7.0 Hz), 1.33 (3H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.90 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm)

78.7, 67.5, 67.4, 64.7, 60.0, 36.2, 35.1, 25.8, 18.3, 14.3, 13.1, 9.2, -5.4; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{34}O_4SiNa$   $[M+Na]^+$ , 341.2119; found 341.2118; **IR** (thin film, KBr): 3425, 2957, 2930, 2858, 1471, 1463, 1385, 1255, 1103, 838, 778.



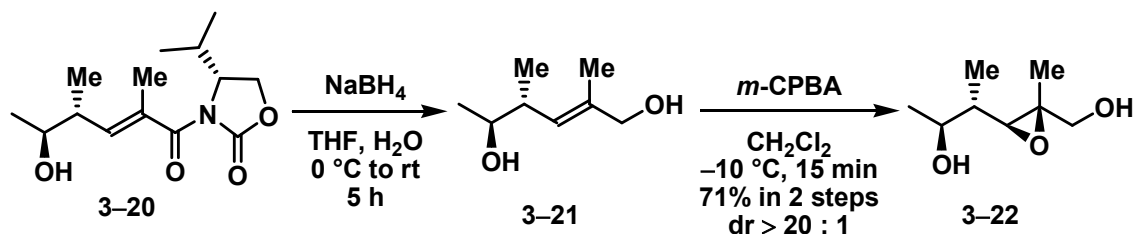
To a solution of compound **3-15** (5.3 mg, 16.6  $\mu$ mol) in 2,2-dimethoxypropane (0.10 mL) was added *p*-TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (0.6 mg, 3.2  $\mu$ mol) in 2,2-dimethoxypropane (0.1 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.50 mL) and AcOEt (0.50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (0.50 mL $\times$ 2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **3-16** as a colorless oil (4.9 mg, 13.7  $\mu$ mol, 83%): **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.13 (1H, dd,  $J$  = 11.6, 3.0 Hz), 3.80 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 2.0 Hz), 3.64 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 3.62 (1H, dd,  $J$  = 11.6, 1.6 Hz), 3.49 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 2.67 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 1.63-1.49 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.08 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.89 (9H, s), 0.86 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 98.7, 76.4, 67.8, 67.1, 64.6, 58.1, 35.5, 29.9, 29.7, 25.8, 18.9, 18.3, 14.6, 11.7, 10.7, -5.3, -5.4.



To a solution of compound **3-15** (95.0 mg, 0.298 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) were added 2,6-lutidine (0.140 mL, 1.21 mmol) and TBSOTf (1.64 mL, 0.870 mmol) at -78 °C. After stirring for 15 min at 0 °C, MeOH (0.1 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2.0 mL) were added and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL $\times$ 2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica

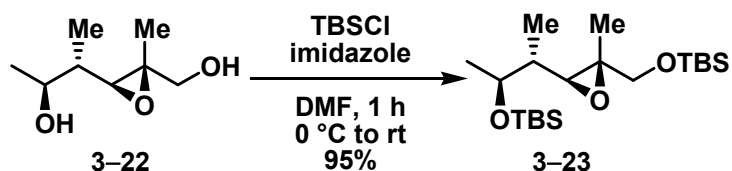
gel (*n*-hexane : PhMe = 3 : 1) to give the compound **3-17** as a colorless oil (0.109 g, 0.199 mmol, 67%) and side product **3-19** as a colorless oil (32.8 mg, 60.0  $\mu$ mol, 20%): *R<sub>f</sub>* value: 0.44 (*n*-hexane : PhMe = 2 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +2.2 (*c* 1.11, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.80 (1H, dd, *J* = 4.6, 2.8 Hz), 3.58 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.51 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.51 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.87 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 1.96-1.86 (1H, m), 1.63-1.54 (1H, m), 1.27 (3H, s), 0.95 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 75.1, 68.2, 66.0, 61.2, 59.7, 39.6, 37.9, 26.2, 25.91, 25.86, 18.4, 18.3, 18.2, 14.6, 14.4, 13.0, -3.91, -3.94, -5.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 569.3848; found 569.3848; IR (thin film, KBr): 2956, 2930, 2886, 2858, 1472, 1463, 1254, 1098, 897, 836, 774.

Compound **3-19** : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.03 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 3.77 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz), 3.58 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.0 Hz), 3.48 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.0 Hz), 3.30 (2H, s), 2.03 (1H, dqd, *J* = 10.8, 7.0, 5.0 Hz), 1.68 (1H, ddqd, *J* = 7.0, 7.0, 7.0, 2.0 Hz), 1.12 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.89 (18H, s), 0.87 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.80 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.05 (9H, s), 0.04 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.04 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 85.2, 80.9, 76.5, 68.6, 66.4, 39.5, 37.0, 26.0, 25.93, 25.89, 19.4, 18.30, 18.26, 18.2, 10.8, 9.8, -4.3, -4.4, -5.3, -5.37, -5.43, -5.5.

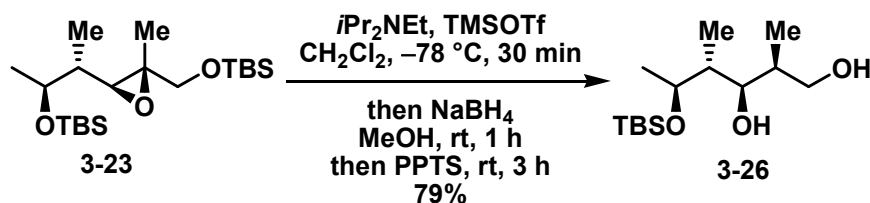


To a solution of known compound **3-20**<sup>38)</sup> (3.11 g, 11.5 mmol) in THF (65 mL) and H<sub>2</sub>O (3.3 mL) was added NaBH<sub>4</sub> (1.36 g, 36.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 5 h at room temperature, acetic acid (2.1 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (60 mL) and AcOEt (60 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (60 mL×6). The combined organic layer was carefully concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 2) to give the mixture of compound **3-21**. To a solution of the mixture of compound **3-21** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) was dropwise added *m*-chloroperoxybenzoic acid (1.82 g, 10.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) at -10 °C. After stirring for 25 min, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) and

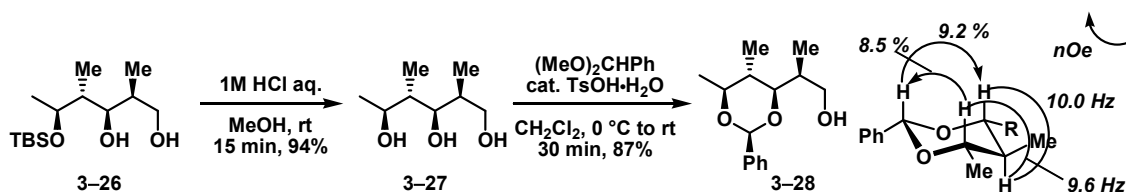
a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) were added and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with AcOEt (30 mL $\times$ 6). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 2) to give the compound **3-22** as a colorless oil (1.31 g, 8.18 mmol, 71% in 2 steps). :  $R_f$  value: 0.17 (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 2);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +3.8$  (*c* 1.08, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.88 (1H, dt,  $J = 7.0, 6.2$  Hz), 3.72 (1H, dd,  $J = 12.4, 3.0$  Hz), 3.60 (1H, dd,  $J = 12.4, 7.0$  Hz), 3.00 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 2.52-2.40 (1H, br), 1.71-1.64 (1H, br), 1.48 (1H, ddq,  $J = 9.2, 7.0, 7.0$  Hz), 1.33 (3H, s), 1.24 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 71.9, 65.1, 62.9, 59.8, 39.4, 20.4, 14.2, 12.9; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 183.0992; found 183.0992; **IR** (thin film, KBr): 3401, 2974, 2935, 1645, 1455, 1385, 1036, 881.



To a solution of compound **3-22** (0.800 g, 4.99 mmol) in DMF (8.0 mL) were added imidazole (2.78 g, 40.8 mmol) and TBSCl (3.07 g, 20.4 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (16 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (16 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **3-23** as a colorless oil (1.84 g, 4.73 mmol, 95%). :  $R_f$  value: 0.44 (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +4.3$  (*c* 1.36, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.91 (1H, qd,  $J = 6.4, 3.0$  Hz), 3.59 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.55 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 2.86 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 1.44 (1H, dqd,  $J = 9.4, 7.0, 3.0$  Hz), 1.27 (3H, s), 1.20 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.89 (18H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 70.7, 68.0, 61.3, 59.1, 39.9, 25.9, 25.8, 20.8, 18.3, 18.1, 14.3, 12.8, -4.3, -4.9, -5.3, -5.4; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 411.2721; found 411.2718; **IR** (thin film, KBr): 2957, 2930, 2886, 2858, 1472, 1463, 1379, 1255, 1125, 959, 838, 776.

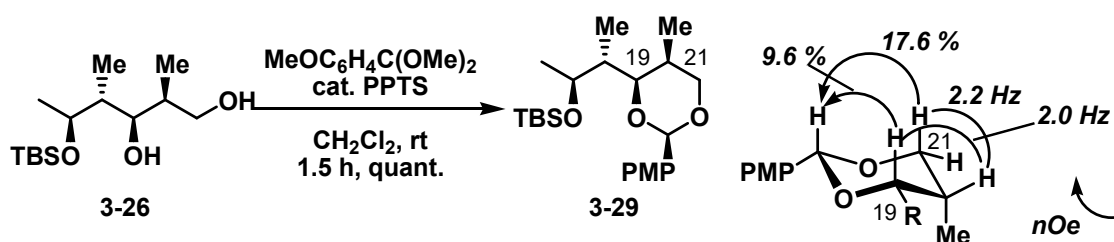


To a solution of compound **3-23** (1.84 g, 4.73 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55 mL) were added  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2.74 mL, 16.1 mmol) and TMSOTf (2.57 mL, 14.2 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min, MeOH (19 mL) and  $\text{NaBH}_4$  (0.269 g, 7.11 mmol) were added and the resulting mixture was warmed to room temperature. After stirring for 1 h, pyridinium *p*-toluenesulfonate (3.57 g, 14.2 mmol) was added. After stirring for 3 h, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL) and AcOEt (60 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (60 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the mixture of compound **3-26** and boronate ester of compound **3-26**. The mixture was concentrated *in vacuo* with MeOH (30 mL $\times$ 2) to give the compound **3-26** as a colorless oil (1.03 g, 3.73 mmol, 79%). :  $R_f$  value: 0.21 (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +11.8$  ( $c$  1.21, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.32-4.30 (1H, br), 3.82 (1H, ddd,  $J = 10.8, 3.0, 3.0$  Hz), 3.79 (1H, dq,  $J = 7.0, 6.0$  Hz), 3.75 (1H, ddd,  $J = 9.0, 2.0, 2.0$  Hz), 3.68 (1H, ddd,  $J = 10.8, 8.0, 5.0$  Hz), 2.84 (1H, dd,  $J = 8.0, 3.0$  Hz), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.22 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.91 (9H, s), 0.76 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.13 (3H, s), 0.12 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 78.1, 74.6, 68.4, 43.3, 35.8, 25.8, 22.2, 17.9, 13.0, 8.5,  $-4.1$ ,  $-4.9$ ; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 299.2013; found 299.2012; **IR** (thin film, KBr): 3383, 2958, 2930, 2884, 2857, 1472, 1463, 1386, 1254, 1109, 1037, 964, 838, 775.



To a solution of compound **3-26** (8.0 mg, 28.9  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (0.20 mL) was added 1M HCl aq. (0.20 mL). After stirring for 15 min, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.40 mL) were carefully dropwise added at  $0^\circ\text{C}$  and the aqueous layer was extracted with EtOAc (0.50 mL $\times$ 8). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The

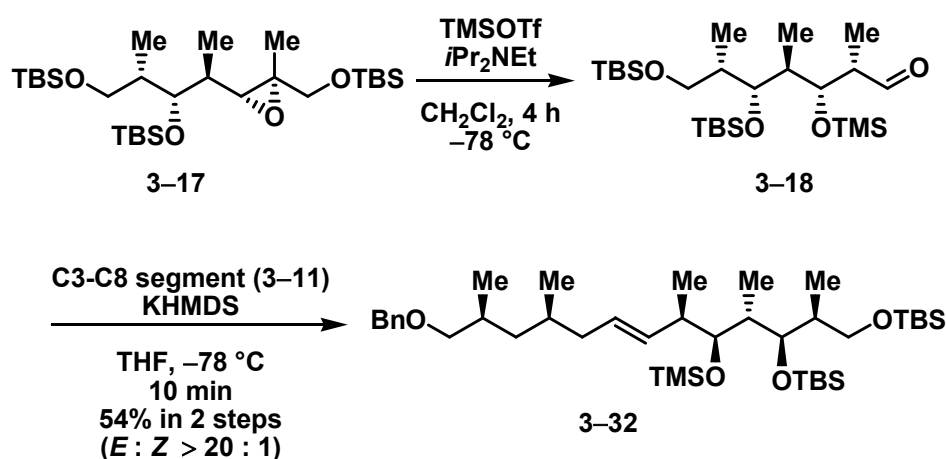
residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 8) to give the compound **3-27** as a colorless oil (4.4 mg, 27.1  $\mu$ mol, 94%). To a solution of compound **3-27** (3.2 mg, 19.7  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20 mL) were added benzaldehyde dimethyl acetal (5.0  $\mu$ L, 33.5  $\mu$ mol) and TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (0.4 mg, 2.1  $\mu$ mol) at 0  $^{\circ}$ C. After stirring for 30 min, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.50 mL) and AcOEt (0.50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (0.50 mL $\times$ 2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the compound **3-28** as a colorless oil (4.3 mg, 17.2  $\mu$ mol, 87%): <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.65-7.60 (2H, m), 7.21-7.14 (2H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 5.45 (1H, s), 3.63 (1H, ddd, *J* = 10.0, 7.2, 6.8 Hz), 3.51-3.45 (1H, m), 3.49 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz), 3.26 (1H, dq, *J* = 9.6, 6.2 Hz), 1.70 (1H, dqdd, *J* = 7.2, 7.2, 5.0, 2.0 Hz), 1.52 (1H, ddq, *J* = 10.0, 9.6, 6.8 Hz), 1.29 (1H, dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz), 1.19 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.44 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.7, 128.7, 128.2, 126.1, 100.5, 83.7, 78.7, 66.9, 37.2, 35.5, 19.4, 11.8, 9.6.



To a solution of compound **3-26** (1.03 g, 3.73 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) were added *p*-anisaldehyde dimethyl acetal (0.953 mL, 5.60 mmol) and pyridinium *p*-toluene sulfonate (0.187 g, 0.744 mmol). After stirring for 1.5 h, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL $\times$ 2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **3-29** as a colorless oil (1.47 g, 3.73 mmol, quant.). : *R*<sub>f</sub> value: 0.26 (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -14.8 (*c* 1.11, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.41-7.37 (2H, m), 6.91-6.86 (2H, m), 5.39 (1H, s), 4.25 (1H, qd, *J* = 6.2, 3.6 Hz), 4.06 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz), 3.81 (3H, s), 3.56 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz), 1.92 (1H, dqd, *J* = 10.8, 7.0, 3.6 Hz), 1.63-1.55 (1H, m), 1.16 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.12 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.88 (9H, s), 0.80 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.03 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.7, 131.6, 127.1, 113.5, 101.2, 81.4, 74.1, 67.0, 55.3, 40.7, 29.9, 25.9, 18.1, 17.1, 10.9, 7.7, -4.6, -4.8; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>,



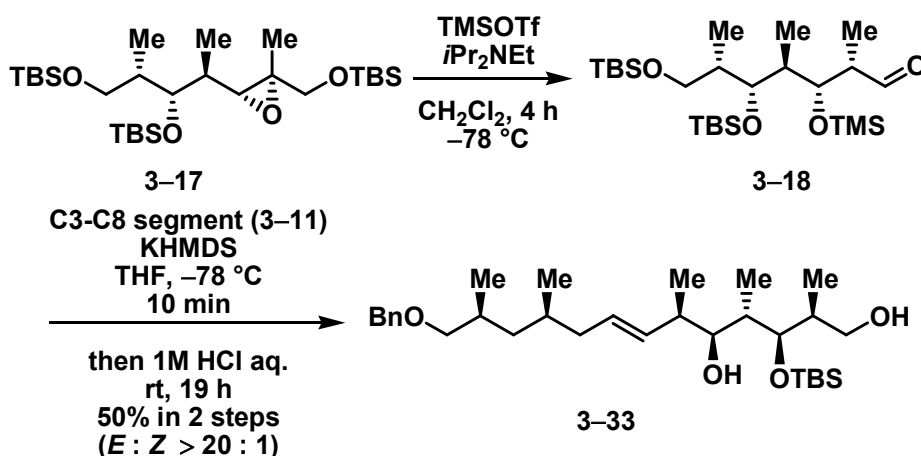
chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the compound **3-31** as a white solid (0.269 g, 0.966 mmol, 84%): *R*<sub>f</sub> value: 0.36 (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> –61.2 (*c* 1.30, MeOH); mp 57–59 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.37–7.32 (2H, m), 6.89–6.84 (2H, m), 5.41 (1H, s), 4.09 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz), 4.05 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.2 Hz), 4.03 (1H, dd, *J* = 11.0, 1.6 Hz), 3.79 (3H, s), 2.86 (1H, dq, *J* = 10.0, 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 1.69–1.61 (1H, m), 1.19 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.98 (3H, d, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 212.2, 159.8, 131.0, 127.1, 113.4, 101.3, 81.7, 73.6, 55.2, 47.7, 31.1, 29.2, 11.6, 10.8; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 301.1410; found 301.1409; IR (thin film, KBr): 2968, 2937, 2853, 1716, 1616, 1518, 1462, 1356, 1248, 1156, 1115, 1028, 829.



To a solution of compound **3-17** (1.63 g, 2.98 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) were added *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1.75 mL, 10.3 mmol) and TMSOTf (1.64 mL, 9.08 mmol) at –78 °C. After stirring for 4 h, MeOH (0.8 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) were added and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane : PhMe = 1 : 1) to give the unstable compound **3-18**. To a solution of **3-11** (1.92 g, 4.49 mmol) in THF (20 mL) was dropwise added 0.5 M KHMDS in PhMe (9.0 mL) at –78 °C. After stirring for 20 min, a solution of the compound **3-17** in THF (13 mL) was dropwise added. After stirring for 10 min, acetic acid (0.5 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and AcOEt (100 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (100 mL×2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :

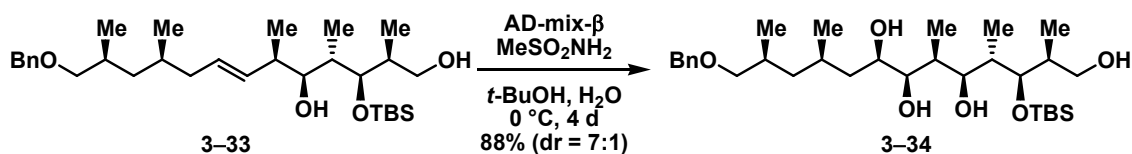


PhMe = 3 : 1) to give the compound **3-32** as a colorless oil (1.14 g, 1.61 mmol, 54% in 2 steps):  $R_f$  value: 0.50 (*n*-hexane : PhMe = 3 : 1);  $[\alpha]_D^{24} +10.7$  (*c* 1.32, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.24 (5H, m), 5.46-5.37 (1H, m), 5.35-5.28 (1H, m), 4.52 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.48 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.03 (1H, dd,  $J$  = 5.4, 1.0 Hz), 3.47-3.40 (2H, m), 3.36-3.27 (2H, m), 3.19 (1H, dd,  $J$  = 9.2, 7.4 Hz), 2.43-2.36 (1H, m), 2.11-1.99 (2H, m), 1.91-1.82 (2H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.59-1.50 (1H, m), 1.37-1.29 (1H, m), 1.00-0.91 (1H, m), 0.94 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 0.93 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.89 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 0.83 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.10 (9H, s), 0.33 (3H, s), 0.33 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.8, 135.7, 128.3, 127.5, 127.4, 79.5, 76.1, 72.9, 70.2, 67.5, 43.0, 41.1, 40.0, 39.7, 38.2, 30.8, 30.3, 26.01, 25.99, 20.1, 18.4, 18.3, 17.8, 17.0, 12.6, 11.3, 0.9, -3.7, -4.9, -5.27, -5.31.



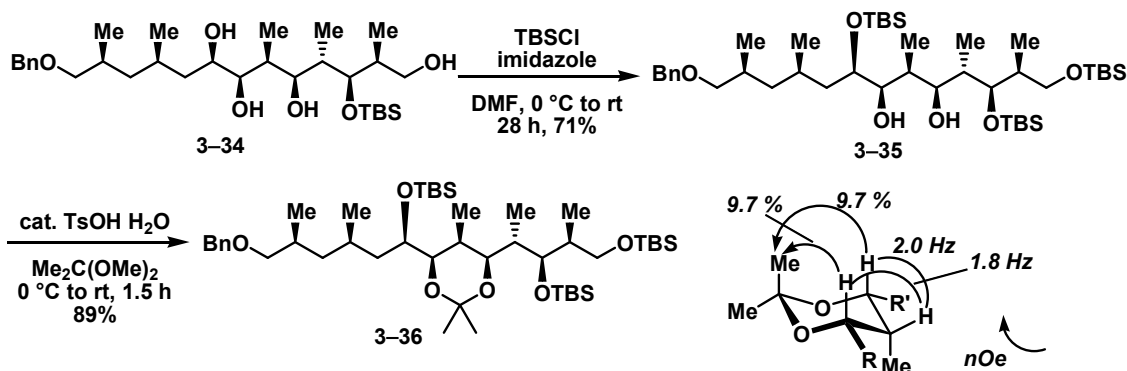
To a solution of compound **3-17** (0.115 g, 0.210 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) were added *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.121 mL, 0.711 mmol) and TMSOTf (0.114 mL, 0.631 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 4 h, MeOH (50  $\mu\text{L}$ ) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (3.0 mL) were added and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (3.0 mL $\times$ 2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane : PhMe = 1 : 1) to give the unstable compound **3-18**. To a solution of **3-11** (0.144 g, 0.337 mmol) in dry THF (1.5 mL) was dropwise added 0.5 M KHMDS in PhMe (0.68 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 20 min, a solution of the mixture of compound **3-18** in dry THF (1.6 mL) was dropwise added. After stirring for 10 min, 1 M HCl (1.5 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. After stirring for 19 h, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (3.0 mL) and AcOEt (10 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL $\times$ 2). The

combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 1) to give the compound **3-33** as a colorless oil (54.2 mg, 0.104 mmol, 50% in 2 steps) and recover the compound **3-11** (44.2 mg, 0.103 mmol). :  $R_f$  value: 0.18 (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 1);  $[\alpha]_D^{26} +5.9$  ( $c$  1.12, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.24 (5H, m), 5.52 (1H, dd,  $J$  = 15.6, 5.8 Hz), 5.45 (1H, ddd,  $J$  = 15.6, 6.2, 6.2 Hz), 4.52 (1H, d,  $J$  = 12.2 Hz), 4.48 (1H, d,  $J$  = 12.2 Hz), 4.02 (1H, dd,  $J$  = 4.0, 3.0 Hz), 3.56 (1H, dd,  $J$  = 10.6, 4.4 Hz), 3.45 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 2.0 Hz), 3.44 (1H, dd,  $J$  = 10.6, 7.4 Hz), 3.32 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 5.4 Hz), 3.19 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 6.0 Hz), 2.40-2.31 (1H, m), 2.05 (1H, ddd,  $J$  = 13.8, 6.2, 5.2 Hz), 1.98-1.78 (6H, m), 1.63-1.52 (1H, m), 1.36 (1H, ddd,  $J$  = 13.6, 7.0, 7.0 Hz), 0.97-0.88 (1H, m), 0.95 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 0.91 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.91 (9H, s), 0.86 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.7, 135.4, 128.8, 128.3, 127.44, 127.38, 76.2, 75.9, 74.0, 72.9, 66.3, 40.9, 40.5, 39.7, 38.00, 37.98, 30.8, 30.3, 25.9, 20.2, 18.1, 17.8, 12.8, 12.7, 11.3, -4.3, -4.7; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 543.3840 ; found 543.3840; **IR** (thin film, KBr): 3369, 2956, 2928, 2856, 1461, 1251, 1102, 1042, 982, 837, 795, 773.



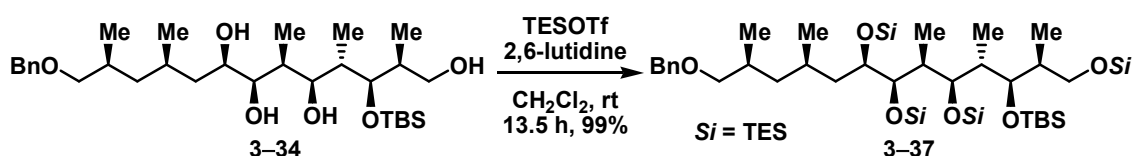
To a solution of compound **3-33** (43.6 mg, 83.7  $\mu\text{mol}$ ) in *t*-BuOH (0.50 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.50 mL) was added  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$  (24.0 mg, 0.252 mmol) and AD-mix- $\beta$  (0.117 g) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 4 days, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (0.5 mL) were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1.0 mL $\times$ 2). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the compound **3-34** as a colorless oil (35.6 mg, 64.2  $\mu\text{mol}$ , 77%):  $R_f$  value: 0.50 (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1);  $[\alpha]_D^{26} +13.2$  ( $c$  1.18, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.25 (5H, m), 4.51 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 4.51-4.45 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 3.97 (1H, dd,  $J$  = 5.0, 2.8 Hz), 3.78-3.70 (2H, m), 3.59 (1H, ddd,  $J$  = 10.6, 4.0, 4.0 Hz), 3.51-3.43 (3H, m), 3.36 (1H, dd,  $J$  = 9.2, 5.2 Hz), 3.32-3.27 (1H, m), 3.28 (1H, dd,  $J$  = 9.2, 6.4 Hz), 2.27-2.21 (1H, br), 1.99-1.70 (5H, m), 1.53-1.45 (1H, m), 1.34-1.29 (2H, m), 0.96 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.95 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.93-0.88 (7H, m), 0.92

(9H, s), 0.83 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.12 (3H, s), 0.11 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.6, 128.3, 127.6, 127.5, 79.0, 76.5, 75.6, 74.6, 73.1, 68.9, 65.9, 40.9, 40.7, 40.2, 38.4, 36.0, 31.0, 27.2, 25.9, 21.3, 18.7, 18.1, 13.3, 12.4, 6.1,  $-4.2$ ,  $-4.7$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 577.3895; found 577.3895; IR (thin film, KBr): 3367, 2956, 2928, 2856, 1461, 1252, 1101, 1057, 837, 774.

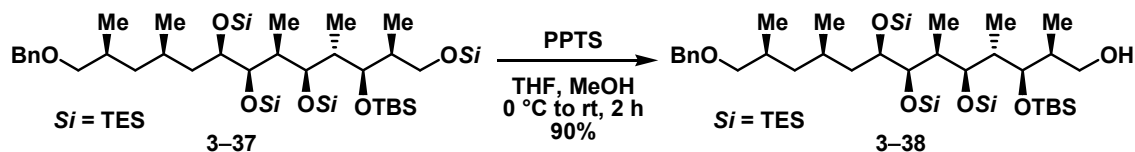


To a solution of compound **3-34** (12.1 mg, 21.8  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (0.12 mL) were added imidazole (12.0 mg, 0.176 mmol) and TBSCl (13.0 mg, 86.3  $\mu\text{mol}$ ) at 0 °C. After stirring for 8 h at room temperature, imidazole (12.0 mg, 0.176 mmol) and TBSCl (13.0 mg, 86.3  $\mu\text{mol}$ ) were added at 0 °C. After stirring for 20 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.30 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (0.30 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **3-35** as a colorless oil (12.1 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 71%). To a solution of compound **3-35** (12.1 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (0.30 mL) was added *p*-TsOH  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mg, 1.5  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (50  $\mu\text{L}$ ) at 0 °C. After stirring for 1.5 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.50 mL) and AcOEt (0.50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (0.50 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : PhMe = 2 : 1) to give the compound **3-36** as a colorless oil (11.3 mg, 13.7  $\mu\text{mol}$ , 89%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.36-7.25 (5H, m), 4.51 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 3.96 (1H, dd,  $J = 3.6$ , 2.6 Hz), 3.64 (1H, ddd,  $J = 8.4$ , 8.4, 3.0 Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 10.6$ , 2.0 Hz), 3.53 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 1.8 Hz), 3.43 (1H, dd,  $J = 9.4$ , 6.6 Hz), 3.40 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 5.0 Hz), 3.31 (1H, dd,  $J = 9.4$ , 8.0 Hz), 3.13 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 8.0 Hz), 1.94-1.70 (4H, m), 1.48-1.38 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.34-1.27 (1H, m), 1.18 (1H, ddd,  $J = 14.0$ , 8.6, 5.0 Hz), 0.97

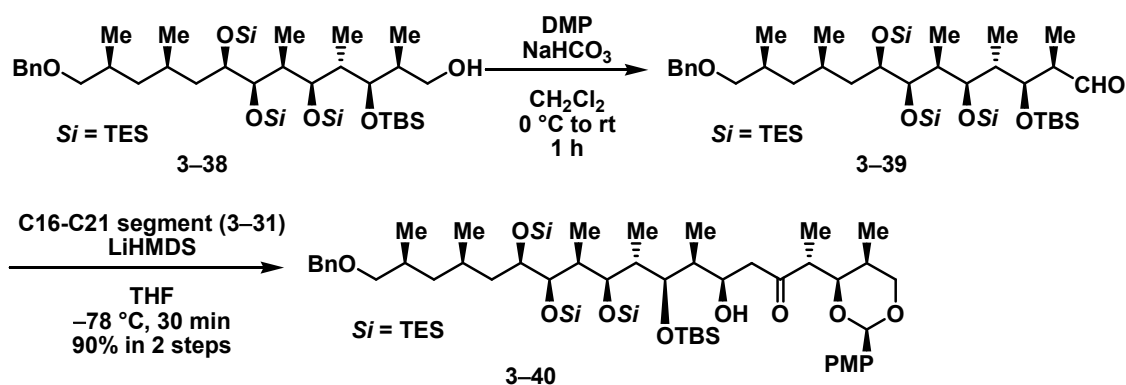
(3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.91-0.86 (1H, m), 0.89 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.86 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.86 (9H, s), 0.80 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.76 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.04 (3H, s), 0.03 (15H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.8, 128.3, 127.5, 127.4, 98.6, 78.2, 75.6, 74.2, 73.0, 71.8, 70.6, 67.4, 41.5, 41.1, 40.2, 37.1, 31.1, 30.7, 29.7, 26.6, 26.2, 26.02, 25.98, 21.9, 19.4, 19.0, 18.5, 18.4, 18.3, 12.5, 10.2, 5.0, -3.4, -4.1, -4.7, -5.3, -5.4.



To a solution of compound **3-34** (81.0 mg, 0.146 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) were added 2,6-lutidine (0.151 mL, 1.31 mmol) and TESOTf (0.264 mL, 1.17 mmol). After stirring for 13.5 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1.6 mL) and *n*-hexane (3.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane (3.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **3-37** as a colorless oil (0.146 g, 0.144 mmol, 99%). :  $R_f$  value: 0.62 (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1);  $[\alpha]_D^{26} +12.6$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.23 (5H, m), 4.51 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.98 (1H, dd,  $J = 4.4, 1.8$  Hz), 3.87 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.8$  Hz), 3.83 (1H, ddd,  $J = 6.8, 6.0, 2.2$  Hz), 3.52 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 3.49 (1H, dd,  $J = 9.0, 6.0$  Hz), 3.43 (1H, dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz), 3.32 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz), 3.13 (1H, dd,  $J = 9.0, 8.0$  Hz), 2.09-1.98 (2H, m), 1.96-1.81 (2H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.37 (1H, ddd,  $J = 13.6, 8.6, 4.8$  Hz), 1.27 (1H, ddd,  $J = 13.8, 6.8, 6.8$  Hz), 1.00-0.91 (46H, m), 0.89 (9H, s), 0.88 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.67-0.53 (24H, m), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.8, 128.3, 127.4, 127.3, 77.1, 75.5, 75.4, 73.7, 72.9, 70.9, 67.6, 45.4, 42.8, 42.2, 38.5, 38.0, 30.8, 27.1, 26.0, 20.8, 19.0, 18.3, 13.3, 11.7, 11.4, 7.3, 7.2, 7.1, 6.8, 6.2, 5.68, 5.66, 4.4, -3.7, -4.7; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{55}\text{H}_{114}\text{O}_6\text{Si}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1033.7354; found 1033.7345; IR (thin film, KBr): 2955, 2911, 2877, 1458, 1240, 1091, 1006, 835, 738.

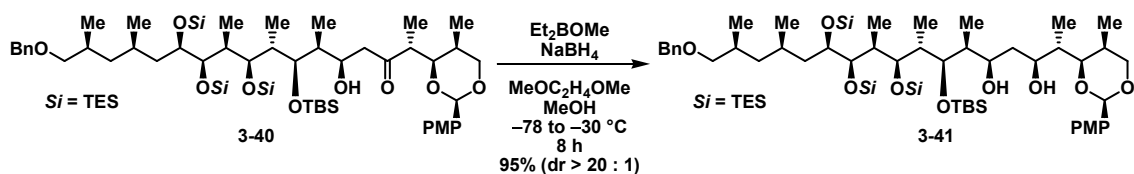


To a solution of compound **3-37** (72.1 mg, 71.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1.7 mL) and MeOH (0.17 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (48.0 mg, 0.191 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 2 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1.7 mL) and EtOAc (2.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 30 : 1) to give the compound **3-38** as a colorless oil (57.6 mg, 64.2  $\mu\text{mol}$ , 90%). :  $R_f$  value: 0.30 (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +15.8$  ( $c$  1.16, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.24 (5H, m), 4.49 (2H, s), 4.09 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.4$  Hz), 3.85-3.79 (2H, m), 3.51 (1H, dd,  $J = 7.6, 3.0$  Hz), 3.49-3.36 (3H, m), 3.16 (1H, dd,  $J = 8.6, 7.6$  Hz), 2.08-1.97 (2H, m), 1.97-1.84 (2H, m), 1.77 (1H, dd,  $J = 6.6, 4.8$  Hz), 1.70-1.60 (1H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.40 (1H, ddd,  $J = 13.8, 8.6, 5.0$  Hz), 1.28 (1H, ddd,  $J = 14.0, 6.8, 6.8$  Hz), 1.00-0.91 (37H, m), 0.90 (9H, s), 0.90 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.68-0.58 (18H, m), 0.06 (3H, s), 0.06 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.7, 128.3, 127.44, 127.40, 77.2, 76.1, 75.3, 73.8, 73.0, 71.5, 68.0, 44.7, 43.1, 42.1, 38.3, 37.9, 30.9, 27.2, 25.9, 20.9, 18.9, 18.2, 12.9, 11.9, 11.5, 7.3, 7.2, 7.1, 6.1, 5.7, 5.6, -3.7, -4.7; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{100}\text{O}_6\text{Si}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 919.6489; found 919.6480; **IR** (thin film, KBr): 3478, 2955, 2877, 1459, 1250, 1096, 1006, 836, 737.



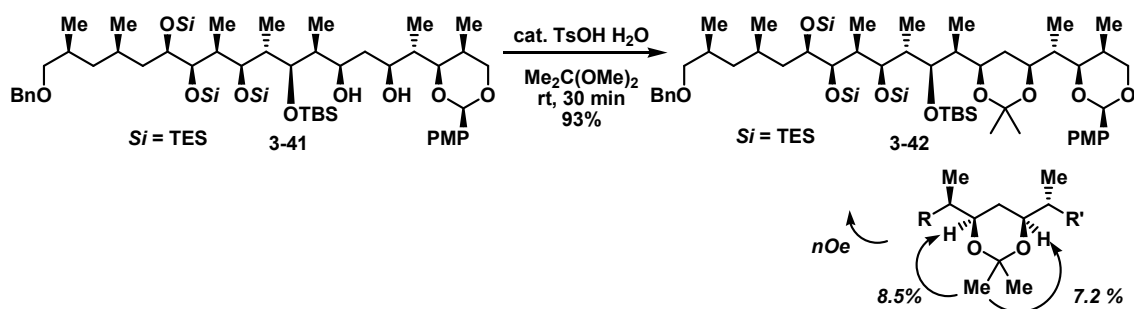
To a solution of compound **3-38** (0.185 g, 0.206 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.7 mL) was added DMP (0.174 g, 0.410 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (0.103 g, 1.23 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (4.0 mL)

and a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4.0 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (4.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane : Et<sub>3</sub>N = 25 : 1) to give the unstable compound **3-39**. To a solution of 1.0 M LiHMDS in THF (0.92 mL) in dry THF (5.0 mL) was dropwise added a solution of **3-31** (0.256 g, 0.920 mmol) in dry THF (2.0 mL) at –78 °C. After stirring for 30 min at –50 °C, a solution of the mixture of compound **3-39** in dry THF (2.0 mL) was dropwise added at –78 °C. After stirring for 30 min, AcOH (0.10 mL, 1.75 mmol) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL) and AcOEt (9.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (9.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **3-40** as a colorless oil (0.218 g, 0.186 mmol, 90% in 2 steps) and recover the compound **3-31** (0.176 g, 0.632 mmol). : *R*<sub>f</sub> value: 0.27 (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –7.9 (*c* 1.28, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.36-7.24 (7H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 5.39 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.26-4.18 (2H, m), 4.12-4.05 (2H, m), 4.02 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz), 3.82 (1H, ddd, *J* = 5.8, 5.8, 2.4 Hz), 3.77 (3H, s), 3.51 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz), 3.41 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz), 3.13 (1H, dd, *J* = 9.0, 8.4 Hz), 2.91 (1H, dq, *J* = 10.0, 7.0 Hz), 2.87-2.84 (1H, br), 2.72 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 2.41 (1H, dd, *J* = 16.0, 2.0 Hz), 2.08-1.98 (1H, m), 1.97-1.84 (3H, m), 1.71-1.60 (2H, m), 1.54-1.46 (1H, m), 1.41-1.32 (1H, m), 1.30-1.22 (1H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.99-0.89 (49H, m), 0.87 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.85 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.66-0.54 (18H, m), 0.10 (3H, s), 0.09 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 213.5, 159.7, 138.8, 131.0, 128.3, 127.3, 127.1, 113.3, 101.2, 82.0, 76.8, 75.8, 75.5, 75.3, 73.8, 73.6, 72.9, 72.3, 55.2, 49.8, 46.7, 44.7, 42.8, 42.1, 38.9, 38.2, 30.8, 29.2, 27.1, 26.0, 20.8, 19.0, 18.2, 12.8, 11.6, 11.3, 10.7, 8.5, 7.3, 7.2, 7.1, 6.2, 5.62, 5.60, –3.3, –4.7; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>65</sub>H<sub>120</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 1195.7851; found 1195.7846; IR (thin film, KBr): 3550, 2955, 2877, 1712, 1616, 1519, 1461, 1377, 1249, 1118, 1007, 834, 738.



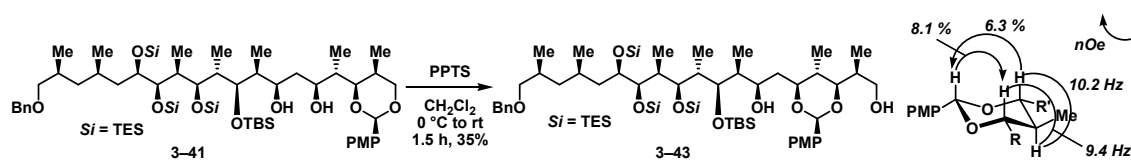
To a solution of compound **3-40** (0.235 g, 0.200 mmol) in MeOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OMe (5.0 mL) and

MeOH (1.0 mL) was added 1 M Et<sub>2</sub>BOMe in THF (0.40 mL). After stirring for 15 min at room temperature, the resulting mixture was cooled to –78 °C and added NaBH<sub>4</sub> (75.7 mg, 2.00 mmol). After stirring for 8 h at –30 °C, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. 30% hydrogen peroxide solution in H<sub>2</sub>O (4.0 mL) and EtOAc (5.0 mL) were added. After stirring 3 h, a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10.0 mL) were carefully dropwise added at 0 °C and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **3-41** as a colorless oil (0.223 g, 0.190 mmol, 95%). : *R*<sub>f</sub> value: 0.23 (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –1.3 (*c* 1.22, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.40-7.36 (2H, m), 7.35-7.24 (5H, m), 6.88-6.83 (2H, m), 5.39 (1H, s), 4.49 (2H, s), 4.20 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.0 Hz), 4.16-4.10 (2H, m), 4.02 (2H, d, *J* = 1.4 Hz), 3.98-3.92 (1H, m), 3.91 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz), 3.83 (1H, ddd, *J* = 6.0, 6.0, 2.0 Hz), 3.79 (3H, s), 3.68 (1H, dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz), 3.51 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz), 3.45-3.42 (1H, br), 3.41 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz), 3.13 (1H, dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz), 2.08-1.99 (1H, m), 2.01-1.85 (4H, m), 1.71-1.59 (3H, m), 1.55-1.47 (1H, m), 1.41-1.33 (2H, m), 1.27 (1H, ddd, *J* = 14.0, 7.0, 7.0 Hz), 1.18 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.99-0.89 (49H, m), 0.84 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.82 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.65-0.54 (18H, m), 0.12 (3H, s), 0.10 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 159.8, 138.7, 131.2, 128.2, 127.4, 127.3, 127.2, 113.5, 101.4, 82.1, 78.4, 76.8, 76.6, 75.6, 75.3, 74.1, 73.8, 73.1, 72.9, 55.2, 44.6, 42.8, 42.1, 39.8, 39.5, 38.1, 35.8, 30.8, 30.0, 27.1, 26.0, 20.8, 19.0, 18.1, 12.8, 11.2, 10.9, 9.8, 8.5, 7.4, 7.18, 7.15, 6.3, 5.63, 5.57, –3.2, –4.7; **HRMS (ESI)** *m/z* calcd for C<sub>65</sub>H<sub>122</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 1197.8007; found 1197.8003; **IR** (thin film, KBr): 3475, 2955, 2877, 1617, 1519, 1459, 1303, 1249, 1098, 1005, 834, 738.



To a solution of compound **3-41** (0.223 g, 0.190 mmol) in 2,2-dimethoxypropane (4.5 mL) was added *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (3.6 mg, 18.9 μmol) in 2,2-dimethoxypropane (100 μL). After stirring for 30 min, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2.0 mL) and AcOEt

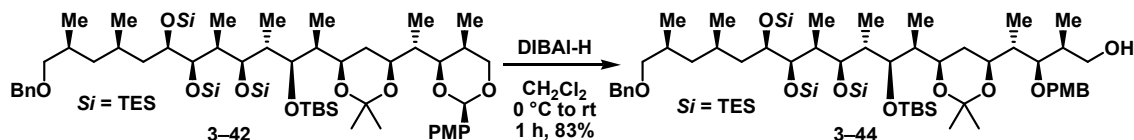
(5.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (5.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **3-42** as a colorless oil (0.215 g, 0.177 mmol, 93%). : *R*<sub>f</sub> value: 0.28 (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> −6.9 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.36 (2H, m), 7.34-7.23 (5H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 5.38 (1H, s), 4.50 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 12.0 Hz) 4.30-4.24 (1H, m), 4.06-4.01 (3H, m), 3.85-3.82 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.80-3.75 (1H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 3.64 (1H, dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz), 3.53 (1H, dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 3.42 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz), 3.13 (1H, dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz), 2.10-1.99 (2H, m), 1.94-1.82 (3H, m), 1.71-1.48 (3H, m), 1.41-1.20 (4H, m), 1.38 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.17 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.99-0.91 (37H, m), 0.90 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.88 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.86 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.82 (9H, s), 0.68-0.56 (18H, m), 0.02 (3H, s), −0.06 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.8, 138.8, 131.3, 128.3, 127.35, 127.26, 113.4, 101.4, 98.2, 79.9, 77.2, 76.8, 76.5, 75.3, 74.1, 74.0, 72.9, 71.8, 71.4, 67.9, 55.3, 45.2, 42.6, 42.2, 40.7, 39.1, 38.7, 30.8, 30.3, 29.9, 28.0, 27.2, 26.0, 20.8, 20.1, 19.0, 18.4, 14.4, 11.9, 10.9, 10.1, 8.7, 7.4, 7.19, 7.15, 6.3, 5.63, 5.57, −3.3, −4.3; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>68</sub>H<sub>126</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 1237.8322; found 1237.8322; IR (thin film, KBr): 2955, 2935, 2877, 1618, 1519, 1461, 1378, 1249, 1112, 1007, 833, 739.



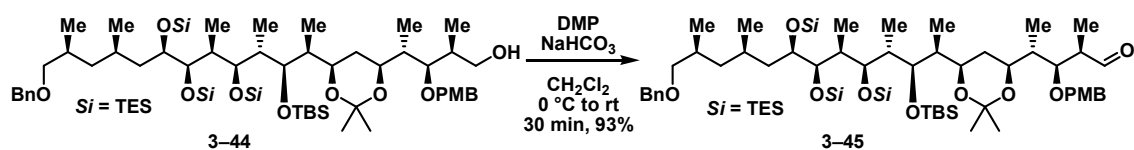
To a solution of compound **3-41** (8.8 mg, 7.5  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (2.8 mg, 11.1  $\mu$ mol) at 0 °C. After stirring for 1.5 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.20 mL) and EtOAc (0.50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (0.50 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the compound **3-43** as a colorless oil (3.0 mg, 2.6  $\mu$ mol, 35%). : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.36-7.24 (7H, m), 6.86-6.81 (2H, m), 5.50 (1H, s), 4.50 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 4.18-4.13 (1H, m), 4.04-3.98 (1H, m), 3.92 (1H, dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz), 3.82-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.75-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz), 3.56 (1H, ddd, *J* = 9.4, 9.4, 2.0 Hz), 3.51 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 3.41 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz), 3.14-3.09 (1H, m), 3.11 (1H, s), 2.11-1.95 (4H, m), 1.94-1.81 (3H, m), 1.81-1.59 (3H, m), 1.56-



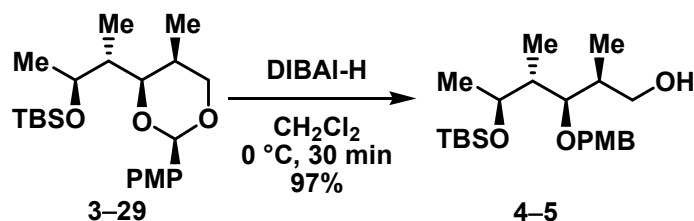
1.46 (1H, m), 1.37 (1H, ddd,  $J = 13.4, 9.0, 5.0$  Hz), 1.24 (1H, ddd,  $J = 14.0, 6.6, 6.6$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.99-0.88 (49H, m), 0.80 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.67-0.54 (18H, m), 0.11 (3H, s), 0.09 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.8, 138.8, 131.1, 128.3, 127.4, 127.3, 113.5, 100.2, 90.3, 83.8, 81.7, 75.7, 75.5, 75.4, 74.5, 74.1, 72.9, 67.0, 55.2, 45.5, 42.6, 42.0, 39.3, 38.6, 37.5, 35.5, 30.8, 27.3, 26.1, 20.9, 19.1, 18.3, 13.6, 12.0, 11.7, 9.6, 8.6, 7.4, 7.2, 7.1, 6.1, 5.60, 5.56, -3.1, -4.6.



To a solution of compound **3-42** (50.0 mg, 41.1  $\mu\text{mol}$ ) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) was dropwise added 1.02 M DIBAL-H in *n*-hexane (0.12 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (2.0 mL), a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (2.0 mL), and AcOEt (3.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 1) to give the compound **3-44** as a colorless oil (41.5 mg, 34.1  $\mu\text{mol}$ , 83%). :  $R_f$  value: 0.30 (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.2$  ( $c$  1.16, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.35-7.31 (4H, m), 7.29-7.23 (3H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 4.52 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.07 (1H, dd,  $J = 4.0, 1.4$  Hz), 3.89-3.82 (2H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.66 (1H, dd,  $J = 4.8, 4.0$  Hz), 3.58-3.45 (3H, m), 3.42 (1H, dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J = 9.0, 8.0$  Hz), 2.25 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 2.13-2.00 (2H, m), 1.99-1.81 (4H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.55-1.48 (1H, m), 1.39 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.34-1.20 (4H, m), 1.00-0.86 (58H, m), 0.68-0.56 (18H, m), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.0, 138.7, 131.0, 129.1, 128.3, 127.3, 113.7, 98.4, 80.3, 77.2, 76.2, 75.3, 74.2, 72.9, 72.8, 72.3, 72.0, 70.7, 67.3, 55.2, 45.7, 42.6, 42.2, 40.6, 40.0, 39.1, 36.9, 32.4, 30.8, 30.2, 27.2, 26.1, 20.8, 19.8, 19.0, 18.4, 13.7, 12.7, 12.1, 11.7, 10.0, 7.4, 7.2, 7.1, 6.2, 5.6, -3.4, -4.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{68}\text{H}_{128}\text{O}_{10}\text{Si}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1239.8477; found 1239.8478; IR (thin film, KBr): 2955, 2877, 1614, 1514, 1458, 1378, 1248, 1095, 1008, 973, 835, 739.

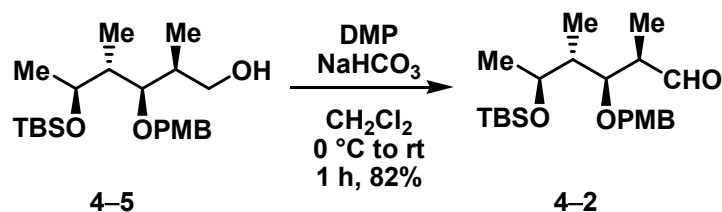


To a solution of compound **3-44** (0.105 g, 86.2  $\mu\text{mol}$ ) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) was added DMP (73.1 mg, 0.172 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (50.7 mg, 0.604 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (3.0 mL) and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3.0 mL) were added at 0  $^\circ\text{C}$ . The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (4.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 15 : 1) to give the compound **3-45** as a colorless oil (97.8 mg, 80.4  $\mu\text{mol}$ , 93%). :  $R_f$  value: 0.27 (*n*-hexane : EtOAc = 15 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +3.4$  ( $c$  1.04, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 9.66 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz), 7.38-7.33 (2H, m), 7.26-7.09 (5H, m), 6.83-6.78 (2H, m), 4.47 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 4.43 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 4.42-4.37 (1H, m), 4.40 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.32 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.18-4.14 (1H, m), 4.13 (1H, dd,  $J$  = 5.0, 5.0 Hz), 4.10-3.88 (3H, m), 3.83 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 2.6 Hz), 3.42 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 5.0 Hz), 3.30 (3H, s), 3.25 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 7.0 Hz), 2.53-2.45 (1H, m), 2.44-2.35 (1H, m), 2.34-2.26 (1H, m), 2.26-2.14 (2H, m), 2.09-1.98 (1H, m), 1.98-1.81 (2H, m), 1.75-1.64 (2H, m), 1.63-1.57 (1H, m), 1.57-1.49 (1H, m), 1.56 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.37-1.21 (4H, m), 1.29 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 1.27 (3H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 1.26 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 1.17-1.07 (42H, m), 1.00 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.88-0.75 (18H, m), 0.30 (3H, s), 0.28 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 204.4, 159.1, 138.8, 130.5, 129.1, 128.2, 127.3, 113.7, 98.3, 77.3, 77.2, 76.2, 75.3, 74.2, 72.9, 72.7, 72.0, 71.9, 70.1, 55.2, 48.2, 45.7, 42.7, 42.2, 40.9, 39.9, 39.2, 32.2, 30.8, 30.1, 27.3, 26.1, 20.8, 19.8, 19.0, 18.4, 13.7, 12.1, 11.4, 10.0, 9.6, 7.4, 7.2, 7.1, 6.1, 5.60, 5.58, -3.4, -4.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{68}\text{H}_{126}\text{O}_{10}\text{Si}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1237.8320; found 1237.8285; IR (thin film, KBr): 2955, 2877, 1725, 1613, 1514, 1460, 1378, 1249, 1096, 1037, 1007, 975, 835, 739.

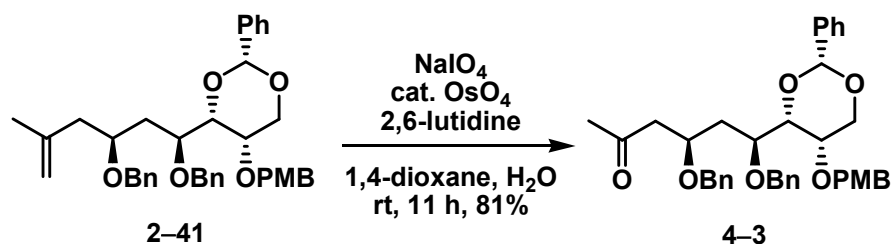


To a solution of compound **3-29** (0.100 mg, 0.253 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) was

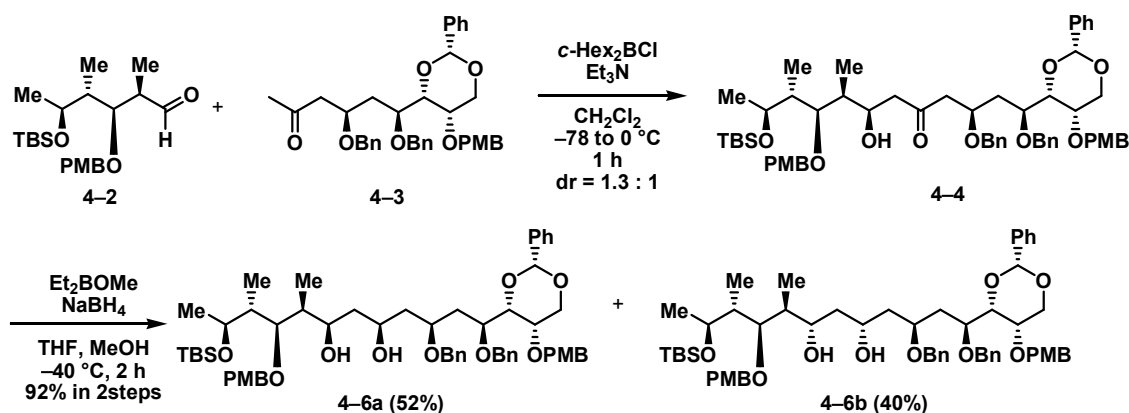
dropwise added 1.02 M DIBAL-H in *n*-hexane (0.60 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, acetic acid (70 µL, 1.22 mmol) was dropwise added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (3.0 mL), a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (3.0 mL) and AcOEt (6.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (6.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the compound **4-5** as a colorless oil (97.5 mg, 0.246 mmol, 97%). : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.28-7.22 (2H, m), 6.89-6.85 (2H, m), 4.48 (2H, s), 4.12 (1H, qd, *J* = 6.4, 4.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.65-3.59 (2H, m), 3.46 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz), 1.99-1.88 (2H, m), 1.72 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 1.06 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (9H, s), 0.83 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 159.0, 131.0, 129.1, 113.7, 80.9, 73.3, 68.5, 66.5, 55.2, 42.7, 37.5, 25.9, 18.5, 18.1, 10.4, 10.3, -4.4, -4.7.



To a solution of compound **4-5** (0.116 g, 0.292 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) was added DMP (0.188 g, 0.443 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (0.124 g, 1.45 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2.0 mL) and a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2.0 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **4-2** as a colorless oil (94.4 mg, 0.239 mmol, 82%). : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 9.80 (1H, s), 7.21-7.15 (2H, m), 6.88-6.83 (2H, m), 4.31 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.26 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.10 (1H, qd, *J* = 6.2, 4.4 Hz), 3.86 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz), 3.80 (3H, s), 2.55 (1H, qd, *J* = 7.0, 2.2 Hz), 1.99-1.89 (1H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.14 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.87 (9H, s), 0.86 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.04 (3H, s), 0.02 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 205.0, 159.1, 130.3, 129.1, 113.7, 78.6, 72.3, 68.3, 55.2, 49.1, 42.7, 25.9, 18.5, 18.0, 10.6, 7.4, -4.4, -4.8.



To a solution of compound **2-41** (50.0 mg, 82.1  $\mu\text{mol}$ ) in 1,4-dioxane (0.75 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.25 mL) was added 2,6-lutidine (19  $\mu\text{L}$ , 0.164 mmol), 4%  $\text{OsO}_4$  solution in  $\text{H}_2\text{O}$  (25  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{NaIO}_4$  (74.8 mg, 0.328 mmol). After stirring for 11 h, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1.0 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1.0 mL) and  $\text{EtOAc}$  (2.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (2.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 2 : 1) to give the compound **4-3** as a colorless oil (40.8 mg, 66.8  $\mu\text{mol}$ , 81%). :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.51-7.46 (2H, m), 7.37-7.19 (15H, m), 6.81-6.77 (2H, m), 5.50 (1H, s), 4.69 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 4.61 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.50-4.45 (3H, m), 4.44 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 4.34 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.24-4.16 (1H, m), 4.05 (1H, ddd,  $J$  = 9.0, 4.8, 4.8 Hz), 3.91 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 1.4 Hz), 3.86 (1H, dd,  $J$  = 12.8, 1.0 Hz), 3.75 (3H, s), 3.62 (1H, ddd,  $J$  = 1.4, 1.0, 1.0 Hz), 2.72 (1H, dd,  $J$  = 16.0, 7.4 Hz), 2.61 (1H, d,  $J$  = 16.0, 5.0 Hz), 2.07 (1H, ddd,  $J$  = 14.8, 6.0, 4.8 Hz), 2.02 (3H, s), 1.98 (1H, ddd,  $J$  = 14.8, 6.6, 4.8 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 207.6, 159.1, 138.4, 138.3, 138.0, 130.1, 129.4, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.60, 127.57, 127.4, 126.2, 113.7, 101.4, 80.7, 73.6, 72.8, 71.7, 71.4, 70.3, 68.9, 67.8, 55.1, 49.3, 35.0, 30.9.



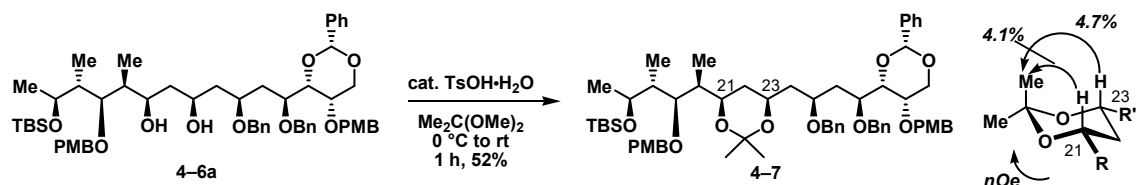
To a solution of compound **4-3** (61.0 mg, 99.9  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (21  $\mu\text{L}$ , 0.152 mmol) in

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.60 mL) was added *c*-Hex<sub>2</sub>BCl (33 µL, 0.151 mmol) at –78 °C. After stirring for 1.5 h at 0 °C, a solution of compound **4-2** (40.0 mg, 0.101 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.40 mL) was dropwise added at –78 °C. After stirring for 1 h at 0 °C, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.50 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the diastereomeric mixture of aldol adducts (*dr* = 1.3 : 1.0). To a solution of diastereomeric mixture of aldol adducts in THF (2.0 mL) and MeOH (0.40 mL) was added 1 M Et<sub>2</sub>BOMe in THF (0.30 mL). After stirring for 15 min at room temperature, the resulting mixture was cooled to –78 °C and added NaBH<sub>4</sub> (34.0 mg, 0.899 mmol). After stirring for 2 h at –40 °C, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. 30% hydrogen peroxide solution in H<sub>2</sub>O (1.0 mL) and EtOAc (4.0 mL) was added. After stirring 15.5 h, the aqueous layer was extracted with AcOEt (4.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the compound **4-6a** as a colorless oil (51.9 mg, 51.5 µmol, 52%) and **4-6b** as a colorless oil (40.0 mg, 40.0 µmol, 40%).

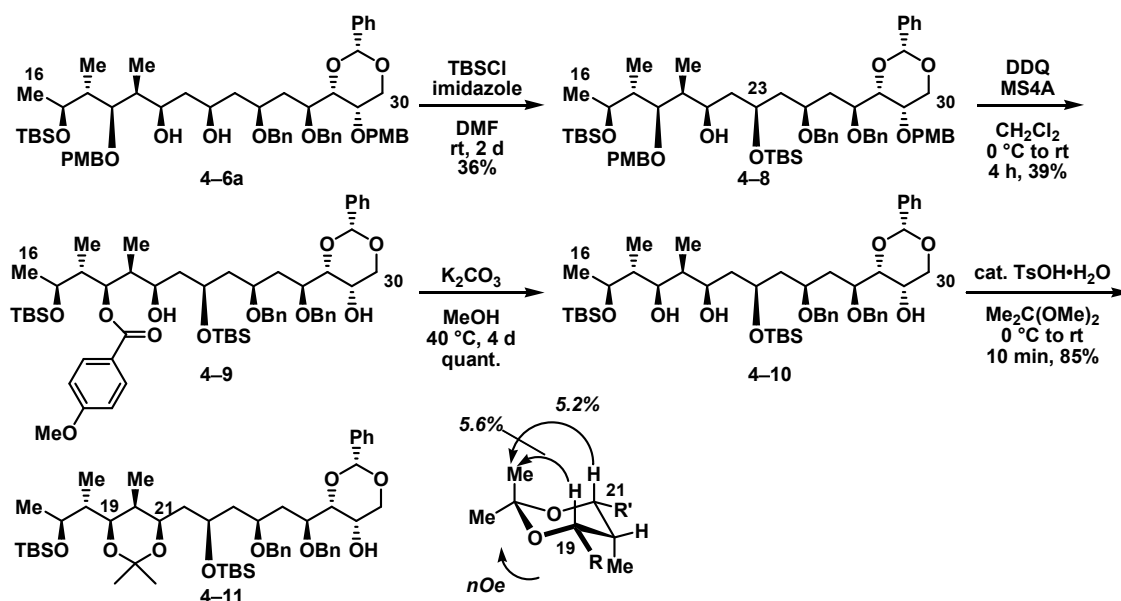
Compound **4-6a** : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.76-7.72 (2H, m), 7.37-7.04 (17H, m), 6.80-6.77 (2H, m), 6.77-6.73 (2H, m), 5.45 (1H, s), 4.67 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.48 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.42 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.32-4.24 (1H, m), 4.29 (1H, dd, *J* = 12.6, 1.2 Hz), 4.24-4.18 (1H, m), 4.21 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.15 (1H, s), 4.13-4.05 (3H, s), 3.91 (1H, s), 3.84 (1H, dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 12.6, 1.2 Hz), 3.41 (1H, ddd, *J* = 1.2, 1.2, 1.2 Hz), 3.28 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.21 (2H, dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz), 2.18-2.11 (1H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 1.83-1.67 (2H, m), 1.67 (1H, ddd, *J* = 14.6, 5.0, 3.0 Hz), 1.35-1.29 (1H, m), 1.17 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.13 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.01 (9H, s), 0.96 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.12 (3H, s), 0.12 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 159.1, 138.4, 138.3, 138.0, 130.4, 130.1, 129.5, 129.2, 128.8, 128.32, 128.3, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 126.1, 113.8, 113.7, 101.4, 84.5, 81.1, 75.7, 75.6, 73.8, 72.8, 71.8, 70.7, 70.5, 70.3, 69.0, 68.7, 67.8, 55.21, 55.16, 42.9, 42.4, 41.4, 39.7, 35.3, 25.9, 19.4, 18.0, 10.8, 7.6, –4.3, –4.7; ESI *m/z* calcd for C<sub>60</sub>H<sub>82</sub>O<sub>11</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>, 1029.5524; found 1029.7364.

Compound **4-6b** : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.81-7.76 (2H, m), 7.52-7.48 (2H,

m), 7.42-7.38 (2H, m), 7.35-7.15 (13H, m), 6.97-6.93 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 5.50 (1H, s), 5.05 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.75 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.73-4.70 (1H, br), 4.68 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.56-4.48 (1H, m), 4.55 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.48 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.39 (1H, dd,  $J = 13.0, 1.0$  Hz), 4.34-4.27 (2H, m), 4.28 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.17-4.10 (1H, m), 4.14 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.0$  Hz), 4.06-3.96 (2H, m), 3.86 (1H, dd,  $J = 9.0, 1.0$  Hz), 3.53 (1H, dd,  $J = 13.0, 1.0$  Hz), 3.50 (1H, ddd,  $J = 1.0, 1.0, 1.0$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.39-2.25 (2H, m), 2.14 (1H, ddd,  $J = 15.0, 6.6, 5.0$  Hz), 1.91-1.80 (2H, m), 1.67-1.38 (3H, m), 1.24 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.13 (9H, s), 1.08 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.05 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.26 (3H, s), 0.24 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.2, 158.9, 138.3, 138.02, 137.98, 129.5, 129.0, 128.9, 128.45, 128.37, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 126.1, 113.7, 113.6, 101.4, 81.1, 79.2, 74.5, 74.4, 73.8, 73.0, 71.9, 71.3, 70.7, 70.3, 68.9, 68.2, 67.8, 55.24, 55.18, 42.8, 41.4, 41.2, 41.1, 34.9, 25.9, 18.1, 17.7, 10.1, 9.8, -4.5, -4.7.

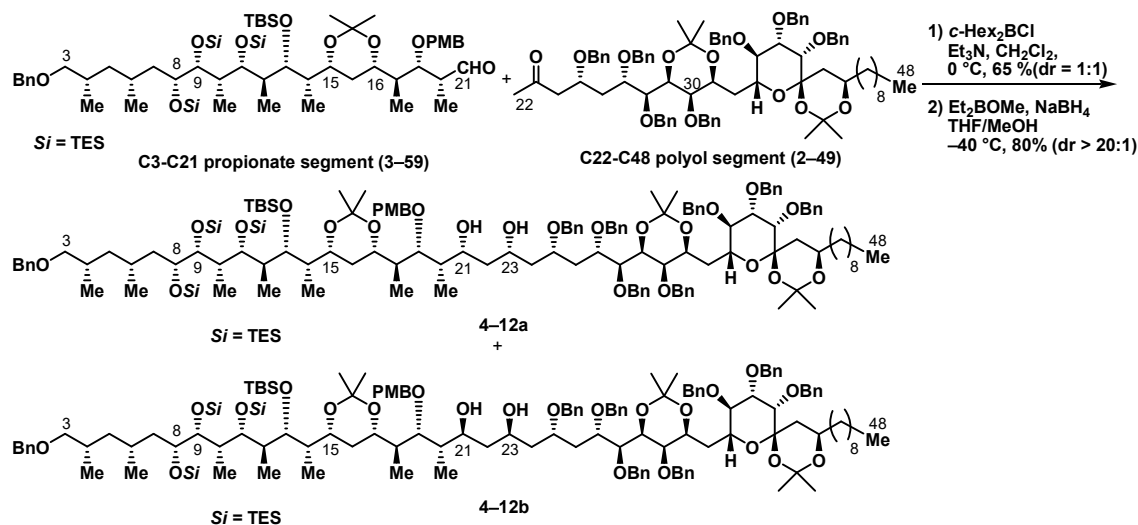


To a solution of compound **4-6a** (3.3 mg, 3.3  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (0.10 mL) was added  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.2 mg, 1.1  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (10  $\mu\text{L}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.20 mL) and  $\text{AcOEt}$  (0.20 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (0.20 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $n\text{-hexane} : \text{EtOAc} = 4 : 1$ ) to give the compound **4-7** as a colorless oil (1.8 mg, 1.7  $\mu\text{mol}$ , 52%). :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.48-7.44 (2H, m), 7.35-7.17 (17H, m), 6.85-6.80 (2H, m), 6.80-6.76 (2H, m), 5.42 (1H, s), 4.67 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.46-4.39 (3H, m), 4.45 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.34 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.15-4.07 (2H, m), 3.96-3.81 (2H, m), 3.93 (1H, dd,  $J = 9.0, 1.2$  Hz), 3.81 (1H, dd,  $J = 13.0, 1.2$  Hz), 3.76 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.71-3.64 (1H, m), 3.62 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.2, 1.2$  Hz), 3.19 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 2.06-2.01 (2H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.67-1.58 (2H, m), 1.41-1.33 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.23-1.16 (1H, m), 1.02 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.86 (9H, s), 0.80 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s); ESI  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{63}\text{H}_{86}\text{O}_{11}\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1069.5837; found 1069.7659.



To a solution of compound **4-6a** (9.2 mg, 9.1  $\mu$ mol) in DMF (0.20 mL) were added imidazole (2.5 mg, 36.7  $\mu$ mol) and TBSCl (2.8 mg, 18.6  $\mu$ mol) at 0 °C. After stirring for 12 h at room temperature, imidazole (5.0 mg, 73.4  $\mu$ mol) and TBSCl (5.6 mg, 37.2  $\mu$ mol) were added at 0 °C. After stirring for 11 h at room temperature, imidazole (15.0 mg, 0.220 mmol) and TBSCl (16.8 mg, 0.111 mmol) were added at 0 °C. After stirring for 1 d at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.40 mL) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (0.40 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the compound **4-8** as a colorless oil (3.7 mg, 3.3  $\mu$ mol, 36%). To a solution of compound **4-8** (3.7 mg, 3.3  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20 mL) was added molecular sieves 4Å (1 mg) and DDQ (3.0 mg, 13.2  $\mu$ mol) at 0 °C. After stirring for 4 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.20 mL), a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.20 mL), and AcOEt (0.40 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (0.40 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the compound **4-9** as a colorless oil (1.3 mg, 1.3  $\mu$ mol, 39%). To a solution of compound **4-9** (1.3 mg, 1.3  $\mu$ mol) in MeOH (0.10 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 mg, 13.0  $\mu$ mol). After stirring for 4 d, the resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the compound **4-10** as a colorless oil (1.2 mg, 1.3  $\mu$ mol, quant.). To a solution of compound **4-10** (1.2 mg, 1.3  $\mu$ mol) in 2,2-dimethoxypropane (0.10 mL) was

added *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (0.1 mg, 0.5 μmol) in 2,2-dimethoxypropane (10 μL) at 0 °C. After stirring for 10 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.20 mL) and AcOEt (0.20 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (0.20 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the compound **4-11** as a colorless oil (1.0 mg, 1.1 μmol, 85%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.50-7.46 (2H, m), 7.39-7.22 (13H, m), 5.47 (1H, s), 4.77 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.48 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.40 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.25 (1H, dd, *J* = 12.0, 1.8 Hz), 4.12-4.03 (2H, m), 3.99-3.90 (3H, m), 3.88-3.84 (1H, m), 3.82-3.78 (1H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 3.47 (1H, dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz), 3.29 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 2.00-1.94 (1H, m), 1.82 (2H, dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz), 1.77-1.70 (1H, m), 1.55-1.48 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.31 (3H, s), 0.96 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.88 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.73 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.69 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.03 (3H, s), 0.02 (6H, s), 0.01 (3H, s); ESI *m/z* calcd for C<sub>53</sub>H<sub>84</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 943.5552; found 943.7217.



To a solution of compound **2-49** (10.0 mg, 7.7 μmol) and Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 36.1 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.10 mL) was added *c*-Hex<sub>2</sub>BCl (5.0 μL, 22.8 μmol) at -78 °C. After stirring for 1.5 h at 0 °C, a solution of compound **3-51** (9.0 mg, 7.4 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.10 mL) was dropwise added at -78 °C. After stirring for 3.5 h at 0 °C, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.20 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (0.4 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the diastomeric mixture of aldol adducts (12.6 mg, 5.0 μmol, 65%, *dr* = 1 : 1). To a solution of

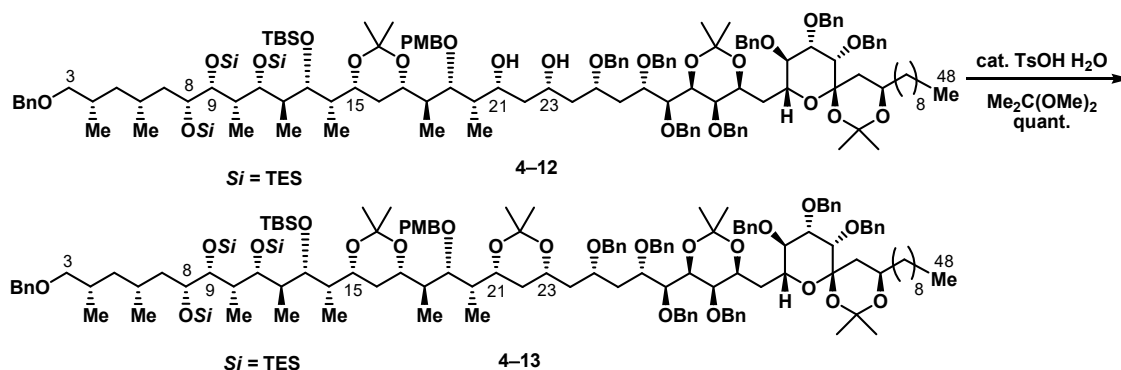


diastereomeric mixture of aldol adducts in THF (0.25 mL) and MeOH (50  $\mu$ L) was added 1 M Et<sub>2</sub>BOMe in THF (15  $\mu$ L). After stirring for 15 min at room temperature, the resulting mixture was cooled to  $-78$  °C and added NaBH<sub>4</sub> (1.7 mg, 45  $\mu$ mol). After stirring for 2 h at  $-40$  °C, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.15 mL) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. 30% hydrogen peroxide solution in H<sub>2</sub>O (0.15 mL) was added. After stirring 15.5 h, a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.0 mL) was carefully dropwise added at 0 °C and the aqueous layer was extracted with AcOEt (1.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CCl<sub>4</sub> : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **4-12a** as a colorless oil (5.1 mg, 2.0  $\mu$ mol, 40%) and the compound **4-12b** as a colorless oil (5.1 mg, 2.0  $\mu$ mol, 40%).

Compound **4-12a** : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.55-7.51 (2H, m), 7.47-7.39 (6H, m), 7.39-7.34 (6H, m), 7.32-7.25 (5H, m), 7.24-7.04 (23H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 5.19 (1H, d,  $J$  = 10.6 Hz), 5.18 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 5.05-4.98 (3H, m), 4.95 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.84 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.67-4.57 (3H, m), 4.56-4.47 (3H, m), 4.47-4.31 (9H, m), 4.29-4.21 (1H, m), 4.28 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 5.0 Hz), 4.19-4.03 (11H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.83 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz), 3.67 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 3.52 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 1.6 Hz), 3.42 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 5.0 Hz), 3.32 (3H, s), 3.25 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 7.0 Hz), 2.76-2.61 (2H, m), 2.44-2.36 (2H, m), 2.34-2.28 (1H, m), 2.26-2.12 (3H, m), 2.07-1.96 (2H, m), 1.95-1.75 (5H, m), 1.73 (3H, s), 1.73-1.61 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.55-1.42 (4H, m), 1.40 (3H, s), 1.39-1.23 (24H, m), 1.20 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 1.16-1.07 (46H, m), 0.93 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 0.88-0.75 (18H, m), 0.32 (3H, s), 0.29 (3H, s); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>150</sub>H<sub>230</sub>O<sub>23</sub>Si<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 2534.5797; found 2534.5781.

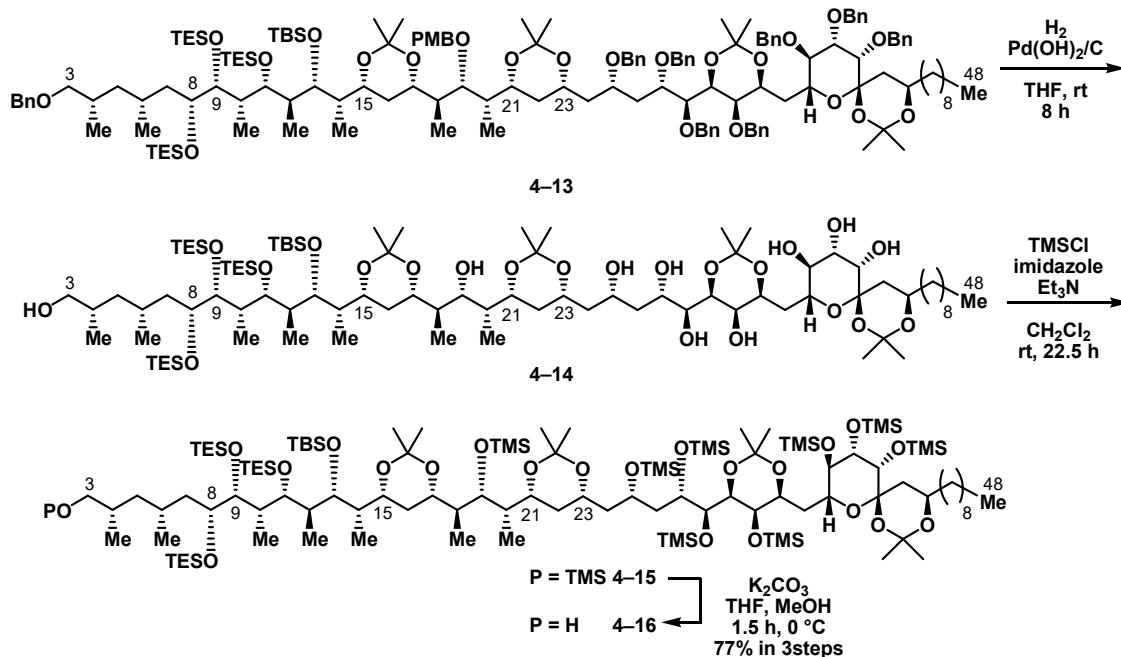
Compound **4-12b** : <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.51-7.30 (17H, m), 7.26-7.03 (25H, m), 6.86-6.82 (2H, m), 5.22-5.14 (2H, m), 5.03 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 5.01 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.99 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.89 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.88 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.70-4.56 (5H, m), 4.52-4.33 (10H, m), 4.29 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 2.0 Hz), 4.27-4.05 (12H, m), 4.04-3.98 (1H, m), 3.94-3.87 (1H, m), 3.84 (1H, dd,  $J$  = 7.8, 2.4 Hz), 3.67 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 3.52 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 1.6 Hz), 3.43 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 5.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.25 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 7.0 Hz), 2.78-2.69 (1H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.46-2.28 (3H, m), 2.27-2.13 (3H, m), 2.08-1.99 (1H, m), 1.96-1.78 (4H, m), 1.78-1.63 (6H, m), 1.72 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.52-1.41 (4H, m), 1.40 (3H, s), 1.33-1.25 (24H, m), 1.16-1.03 (49H, m), 0.93 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 0.89-0.75 (18H, m),

0.33 (3H, s), 0.30 (3H, s).



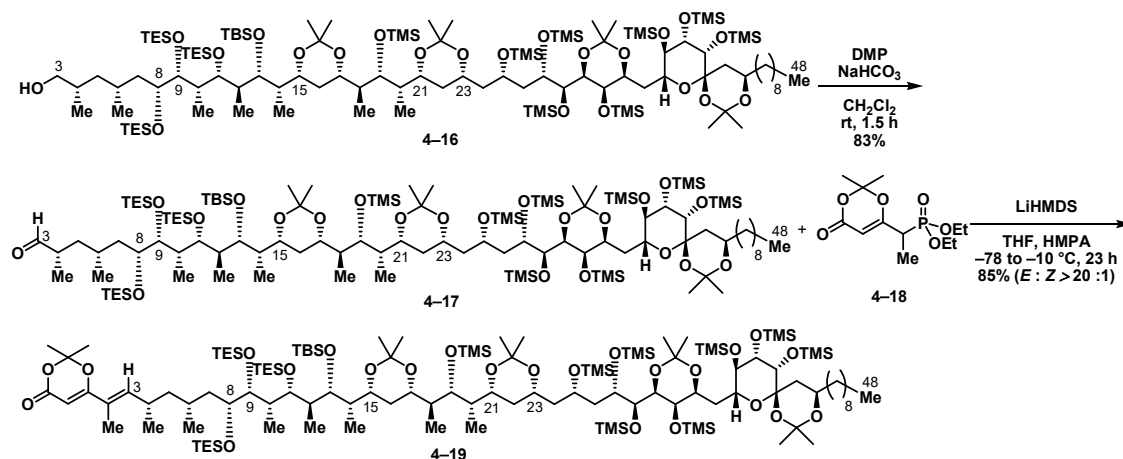
To a solution of compound **4-12** (12.8 mg, 5.1  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (0.90 mL) was added *p*-TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (0.2 mg, 1.1  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (50  $\mu\text{L}$ ) at 0  $^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 20 min at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.30 mL) and AcOEt (0.90 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (0.90 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the compound **4-13** as a colorless oil (13.0 mg, 5.1  $\mu\text{mol}$ , quant.). : *R*<sub>f</sub> value: 0.25 (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>  $-5.8$  (*c* 1.30, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.53-7.49 (2H, m), 7.47-7.30 (16H, m), 7.27-7.04 (24H, m), 6.86-6.81 (2H, m), 5.18 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.95 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.91 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.85 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.66-4.60 (2H, m), 4.58 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.54-4.47 (3H, m), 4.46-4.38 (6H, m), 4.36 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.28 (1H, dd, *J* = 9.8, 2.0 Hz), 4.28-4.12 (7H, m), 4.12-4.03 (4H, m), 3.99-3.95 (1H, m), 3.92-3.86 (1H, m), 3.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.58 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 3.42 (1H, dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz), 3.32 (3H, s), 3.25 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz), 2.77-2.67 (1H, m), 2.57-2.47 (1H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 2.36-2.27 (2H, m), 2.26-2.15 (2H, m), 2.15-1.77 (8H, m), 1.72 (3H, s), 1.71-1.54 (4H, m), 1.58 (12H, s), 1.53 (3H, s), 1.52-1.41 (4H, m), 1.40 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.38-1.23 (27H, m), 1.19-1.03 (46H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.88-0.75 (18H, m), 0.32 (3H, s), 0.30 (3H, s); **<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.5, 140.4, 139.8, 139.7, 139.41, 139.38, 139.35, 139.2, 132.1, 128.64, 128.58, 128.52, 128.47, 128.42, 128.36, 128.1, 127.9, 127.57, 127.53, 127.48, 127.3, 114.0, 99.3, 99.1, 98.8, 98.61, 98.58, 82.3, 81.3, 79.6, 79.4, 79.0, 77.6, 76.9, 76.4, 76.2, 75.6, 75.52, 75.48, 75.43, 75.38, 74.8, 73.7, 73.5, 73.4, 73.2, 72.7, 72.6, 72.3, 72.2, 70.88, 70.86, 70.6, 70.3, 70.1, 67.0, 65.8, 54.8, 46.4, 43.3, 42.7, 41.8, 40.7, 40.3, 39.9, 39.8, 37.9, 36.7, 35.2, 33.9, 33.2,

32.3, 31.5, 31.2, 30.83, 30.76, 30.22, 30.18, 30.1, 30.04, 30.00, 29.8, 27.8, 26.4, 25.5, 24.0, 23.1, 21.3, 20.1, 19.9, 19.3, 19.0, 18.8, 14.4, 14.2, 12.7, 12.4, 11.0, 10.7, 7.7, 7.54, 7.48, 6.7, 6.15, 6.09, -3.0, -4.0; **HRMS (ESI)**  $m/z$  calcd for  $C_{153}H_{234}O_{23}Si_4Na$   $[M+Na]^+$ , 2574.6110; found 2574.6106.



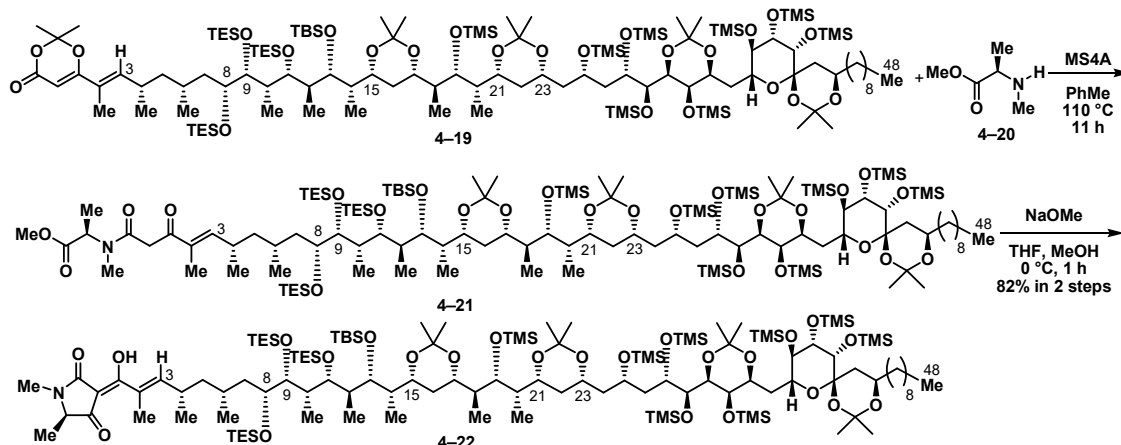
To a solution of compound **4-13** (23.2 mg, 9.1  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.50 mL) was added added 2.3mg of 20% palladium hydroxide / C. After stirring for 8 h under the hydrogen atmosphere, the solution was filtered through a cotton plug and then concentrated *in vacuo* to give the mixture of compound **4-14**. To a solution of mixture of compound **4-14** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL) were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (76  $\mu\text{L}$ , 0.548 mmol), imidazole (24.8 mg, 0.364 mmol) and  $\text{TMSCl}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.182 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 11 h,  $\text{Et}_3\text{N}$  (76  $\mu\text{L}$ , 0.548 mmol), imidazole (24.8 mg, 0.364 mmol) and  $\text{TMSCl}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.182 mmol) were added at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 11.5 h, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (0.50 mL) and  $\text{AcOEt}$  (0.50 mL) were added and the aqueous layer was extracted with  $\text{AcOEt}$  (0.50 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane :  $\text{EtOAc}$  = 20 : 1) to give the mixture of compound **4-15** and **4-16**. To a solution of mixture of compound **4-15** and **4-16** in THF (0.3 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.5 mg, 3.6  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{MeOH}$  (0.3 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 1.5 h at 0  $^\circ\text{C}$ , acetic acid (5  $\mu\text{L}$ , 87.3  $\mu\text{mol}$ ) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1.0 mL) and  $\text{AcOEt}$  (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted

with AcOEt (1.0 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **4-16** as a colorless oil (16.0 mg, 7.0 μmol, 77% in 3 steps): *R*<sub>f</sub> value: 0.27 (*n*-hexane : EtOAc = 15 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +6.4 (*c* 1.28, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.46-4.29 (5H, m), 4.27-4.14 (6H, m), 4.13-4.05 (3H, m), 4.05-3.96 (3H, m), 3.92 (1H, s), 3.82 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.48-3.40 (1H, m), 3.35-3.28 (1H, m), 2.46-2.36 (2H, m), 2.36-2.29 (1H, m), 2.28-2.15 (3H, m), 2.14-2.01 (4H, m), 1.96-1.85 (3H, m), 1.85-1.44 (13H, m), 1.76 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.42-1.23 (27H, m), 1.18-1.07 (41H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.93 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.90-0.78 (18H, m), 0.43 (9H, s), 0.42 (9H, s), 0.37 (9H, s), 0.34 (9H, s), 0.33 (3H, s), 0.31 (9H, s), 0.30 (3H, s), 0.29 (9H, s), 0.28 (9H, s), 0.24 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 99.5, 99.2, 98.63, 98.62, 98.5, 79.5, 77.8, 76.6, 76.2, 75.6, 74.9, 74.6, 74.0, 73.6, 73.4, 72.8, 72.5, 72.3, 71.8, 71.4, 70.4, 70.0, 67.4, 67.1, 66.6, 65.8, 46.4, 44.1, 43.7, 43.6, 43.1, 42.0, 40.8, 40.6, 39.7, 38.2, 36.8, 36.0, 35.6, 33.4, 32.2, 31.1, 30.8, 30.7, 30.14, 30.0, 29.9, 29.7, 27.8, 26.4, 25.7, 24.1, 23.1, 21.4, 20.3, 20.2, 20.0, 19.6, 18.8, 18.64, 18.57, 14.3, 14.1, 12.7, 12.5, 11.1, 10.9, 7.7, 7.53, 7.50, 6.7, 6.6, 6.2, 6.15, 6.08, 2.8, 1.8, 1.3, 1.2, 1.1, 0.90, 0.87, 0.6, -3.0, -4.0; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>113</sub>H<sub>242</sub>O<sub>22</sub>Si<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 2310.4941; found 2310.4976.



To a solution of compound **4-16** (16.3 mg, 7.1 μmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.50 mL) was added DMP (12.1 mg, 28.5 μmol) and NaHCO<sub>3</sub> (8.4 mg, 0.100 mmol) at 0 °C. After stirring for 1.5 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (0.50 mL) and a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.50 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with *n*-hexane (0.50 mL×3). The combined organic layer was concentrated

*in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 25 : 1) to give the compound **4-17** as a colorless oil (13.6 mg, 5.9  $\mu$ mol, 83%). To a solution of 1.0 M LiHMDS in THF (65  $\mu$ L) in THF (0.60 mL) was dropwise added a solution of **4-18** (21.0 mg, 71.9  $\mu$ mol) in THF (0.20 mL) at  $-78$   $^{\circ}$ C. After stirring for 30 min at  $0$   $^{\circ}$ C, HMPA (0.130 mL) was added at  $-78$   $^{\circ}$ C. After stirring for 30 min, a solution of **4-17** (13.6 mg, 5.9  $\mu$ mol) in THF (0.15 mL) was dropwise added. After stirring for 23 h at  $-10$   $^{\circ}$ C, AcOH (8  $\mu$ L, 0.14 mmol) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the compound **4-19** as a colorless oil (12.1 mg, 5.0  $\mu$ mol, 85%, *E* : *Z* > 20 : 1).: <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 6.23-6.19 (1H, m), 5.48 (1H, s), 4.45-4.30 (6H, m), 4.27-4.14 (6H, m), 4.13-4.05 (2H, m), 4.05-3.96 (4H, m), 3.92 (1H, s), 3.81 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 2.62-2.53 (1H, m), 2.44-2.15 (6H, m), 2.14-2.02 (4H, m), 1.96-1.86 (2H, m), 1.80-1.72 (1H, m), 1.75 (3H, s), 1.69-1.47 (30H, m), 1.41 (3H, s), 1.40-1.20 (35H, m), 1.18-1.07 (38H, m), 1.00 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.95-0.75 (24H, m), 0.43 (9H, s), 0.42 (9H, s), 0.37 (9H, s), 0.34 (3H, s), 0.33 (9H, s), 0.31 (9H, s), 0.30 (3H, s), 0.29 (9H, s), 0.28 (9H, s), 0.23 (9H, s); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>121</sub>H<sub>250</sub>O<sub>24</sub>Si<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 2446.5465; found 2346.5474.



To a solution of compound **4-20** (15.2 mg, 99.0  $\mu$ mol) and 3 beads of MS4A in dry PhMe (0.30 mL) was dropwise added a solution of compound **4-19** (8.0 mg, 3.3  $\mu$ mol) in dry PhMe (0.20 mL) at  $110$   $^{\circ}$ C. After stirring for 11 h, the resulting mixture was cooled to room temperature and filtered through a cotton plug. The residue was purified by column

chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the mixture of compound **4-21**. To a solution of this mixture of compound **4-21** in THF (0.80 mL) was added NaOMe (0.6 mg, 11.1  $\mu$ mol) in MeOH (0.20 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h, acetic acid (5  $\mu$ L, 87.3  $\mu$ mol) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and AcOEt (1.0 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2.0 mL $\times$ 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the compound **4-22** as a colorless oil (6.7 mg, 2.7  $\mu$ mol, 82% in 2 steps): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 6.73 (1H, dq, *J* = 10.4, 1.0 Hz), 4.12-3.91 (5H, m), 3.90-3.70 (9H, m), 3.69-3.56 (5H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.44 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 2.99 (3H, s), 2.80-2.72 (1H, m), 2.07-2.00 (1H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.93 (3H, s), 1.90-1.81 (1H, m), 1.77-1.72 (1H, m), 1.69-1.48 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.44-1.20 (48H, m), 1.16-1.08 (4H, m), 1.00-0.82 (64H, m), 0.67-0.50 (18H, m), 0.17 (9H, s), 0.17 (9H, s), 0.15 (9H, s), 0.13 (9H, s), 0.12 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.10 (18H, s), 0.09 (9H, s), 0.06 (3H, s); ESI *m/z* calcd for C<sub>122</sub>H<sub>251</sub>NO<sub>24</sub>Si<sub>12</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 2473.5580; found 2474.3934.

## 参考文献

- 1) Newberne, P. N.; Butler, W. H. *Cancer Res.* **1969**, *29*, 236-250.
- 2) Inhibitors of aflatoxin production
  - 2a) cyclo(L-Leu-L-Pro): Yan, P. S.; Song, Y.; Sakuno, E.; Nakajima, H.; Nakagawa, H.; Yabe, K. *Appl. Environ. Microbiol.* **2004**, *70*, 7466–7473.
  - 2b) Dioctatin A: Yoshinari, T.; Akiyama, T.; Nakamura, K.; Kondo, T.; Takahashi, Y.; Muraoka, Y.; Nonomura, Y.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *Microbiology*, **2007**, *153*, 2774-2780.
  - 2c) Dillapiol: Razzaghi-Abyaneh, M.; Yoshinari, T.; Shams-Ghahfarokhi, M.; Rezaee, M. B.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2007**, *71*, 2329-2332.
  - 2d) Spiroether: Yoshinari, T.; Yaguchi, A.; Takahashi-Ando, N.; Kimura, M.; Takahashi, H.; Nakajima, T.; Sugita-Konishi, Y.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *FEMS Microbiol. Lett.*, **2008**, *284*, 184-190.
  - 2e) cyclo(L-Ala-L-Pro) and cyclo(L-Val-L-Pro): Jermnak, U.; Chinaphuti, A.; Poapolathep, A.; Kawai, R.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *Microbiology*. **2013**, *159*, 902–912.
- 3) Sakuda, S.; Ono, M.; Furihata, K.; Nakayama, J.; Suzuki, A.; Isogai, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7855-7856.
- 4) Inhibitory activity against the biosynthesis of aflatoxin
  - 4a) aflastatin A: Ono, M.; Sakuda, S.; Suzuki, A.; Isogai, A. *J. Antibiotics*. **1997**, *50*, 111-118.
  - 4b) blasticidin A: Sakuda, S.; Ikeda, H.; Nakamura, H.; Kawachi, R.; Kondo, T.; Ono, M.; Sakurada, M.; Inagaki, H.; Ito, R.; Nagasawa, H. *J. Antibiotics*. **2000**, *53*, 1378-1384.
- 5) Ikeda, H.; Matsumori, N.; Ono, M.; Suzuki, A.; Isogai, A.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 438-444.
- 6) Sakuda, S.; Matsumori, N.; Furihata, K.; Nagasawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2527-2531.
- 7) Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866-876
- 8) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *31*, 9-17.
- 9) Higashibayashi, S.; Czechitizky, W.; Kobayashi, Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14380-14393.
- 10) Partial synthesis of aflastatin A
  - 10a) Evans, D. A.; Trenkle, W. A.; Zhang, J.; Burch, J. D.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3335-3338.
  - 10b) Robles, O.; McDonald, F. E.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811-1814.

- 10c) Narute, S. B.; Kiran, N. C.; Ramana, C. V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5469-5475.
- 10d) Narute, S. B.; Ramana, C. V. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 1830-1840.
- 11) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669-685.
- 12) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127-2129.
- 13) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 392-393.
- 14) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novak, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 866-868.
- 15) Tamao, K.; Maeda, K.; Tanaka, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6955-6956.
- 16) Beiger, J. J. Ph.D. Thesis, Harvard University, **2013**.
- 17) Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Johnson, J. S.; Janey, J. M. *Angewandte. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3372-3375.
- 18) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1759-1762.
- 19) Mukherjee, C.; Ghosh, S.; Nandi, P.; Sen, P. C.; Misra, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6012-6019.
- 20) Wender, P. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9228-9231.
- 21) Evans, D. A.; Chapman K. T.; Carreira E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578.
- 22) Takano, S.; Kurotaki, A.; Sekiguchi, Y.; Satoh, S.; Hirama, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1986**, 811-817.
- 23a) Murga, J.; Falomir, E.; González, F.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9697-9707.
- 23b) Marco, J. A.; Murga, J.; Carda, M.; Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Roeper, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8577-8582.
- 24) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923.
- 25) Narasaka, K.; Pai, F. C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233-2238.
- 26) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273-276.
- 27) Murga, J.; Ruiz, P.; Falomir, E.; Carda, M.; Peris, G.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1987-1992.
- 28) Murakoshi, S.; Hosokawa, S. *Synlett.* **2015**, 26, 2437-2441.
- 29) Ghogare, R. S.; Wadavrao, S. B.; Narsaiah, A. V. *Helv. Chim. Acta.* **2016**, 99, 247-254.
- 30) Pappo, R.; Allen Jr. D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 478-479.
- 31a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512-519.



- 31b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- 32) Remote asymmetric induction reaction
- 32a) Shirokawa, S.; Kamiyama, M.; Nakamura, T.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604-13605.
- 32b) Nakamura, T.; Kubota, K.; Ieki, T.; Hosokawa, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 132-135.
- 33) Matsui, R.; Seto, K.; Sato, Y.; Suzuki, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 680-683.
- 34) Hasan, I.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4229-4232.
- 35a) Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Jáger, V.; Schohe, R.; Fronczek, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882.
- 35b) Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096.
- 36a) Paterson, I.; Channon, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797-800
- 36b) Nakata, M.; Osumi, T.; Ueno, A.; Kimura, T.; Tamai, T.; Tatsuta, K. *Bull. Chem Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2974-2991.
- 36c) Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448-3467.
- 37) Jung, M. E.; D'amico, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12208-12209.
- 38) Ohashi, T.; Hosokawa, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3021-3024.
- 39) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, *1*, 26-28.
- 40) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265.
- 41) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204.
- 42) Boeckman Jr. R. K.; Kamenecka, T. M.; Nelson, S. G.; Pruitt, J. R.; Barta, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2581-2584.

## 謝辞

本研究及び本論文の執筆にあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました細川誠二郎准教授に深く感謝申し上げます。著名な先生方も驚かれるような挑戦的な研究テーマを任せて頂いたことで、他では味わうことのできない有意義な研究生活を送れたと思います。博士後期課程進学をはじめ、日本学術振興会特別研究員への採用、野依フォーラム若手育成塾への参加等、研究室に配属されるまでは想像もしていなかったことを行えたことは、細川先生の多くのサポートがあったからこそ成し遂げられたものであると感じております。

本論文を査読して下さい、多くの助言を頂いた副査の小柳津研一教授と山口潤一郎教授に、深く感謝申し上げます。また、本論文の執筆にあたり審査して頂いた応用化学科の教員の皆様に感謝申し上げます。

本研究は、日本学術振興会特別研究費補助金(課題番号 17J10228)の助成を受けて遂行したものであり深謝いたしております。

本研究の物性データの測定の際、本学物性計測リサーチセンターのスタッフの皆様には大変お世話になりました。膨大な量の MS スペクトルデータを測定して下さい、深く感謝申し上げます。

筆者が学部 4 年生の際に、有機合成化学研究の基礎を教えていただき、筆者の研究者としての原点である、迎田裕貴博士、鈴木葉介氏に深く感謝申し上げます。第 3 章で述べたプロピオネート骨格構築は、同研究室のこれまでの知見の上で遂行することができました。還元型ポリプロピオネート鎖の構築は、多くの助言も下さった中村竜也博士、そして後輩である久保田慧氏、家喜高德氏の知見によって成し遂げられたものであり、感謝申し上げます。また、巨大ポリケチドであるアクレキシマイシンの合成に携わっていた加藤卓也氏、そして後輩である佐藤友彦氏とは多くの情報を共有し、本合成研究にとって有意義な知見を提供していただきました。深く感謝しております。有機合成研究において様々なご指導をして下さった関根大介博士、佐川直也博士、稲本勝太氏をはじめとする諸先輩方に深く感謝申し上げます。本研究で見出した  $\text{Ti}(\text{OiPr})_3\text{Cl}$  を用いた *anti* 選択的アルドール反応の基質一般性及び反応機構の解明に尽力してくれた松尾優佳氏に感謝申し上げます。研究室生活をしみながら送ることができたのは、同期及びたくさんの方々の後輩の方々に恵まれたためだと思います。感謝申し上げます。

最後に、博士後期課程進学を快諾し、支えてくださった父 正敏、母 君子に深く感謝致します。

## 研究業績

### 論文

1. Stereoselective Synthesis of the C27-C48 Moiety of Aflastatin A by a Carbohydrate Strategy Using Tin(II)-Mediated Aldol Reaction, Sawato Murakoshi, Seijiro Hosokawa, *Synlett*, **2015**, 26, 2437-2441.
2. Synthesis of C3-C21 Segment of Aflastatin A using Remote Asymmetric Induction Reactions, Sawato Murakoshi, Seijiro Hosokawa, *Org. Lett.* **2019**, 21, 758-761.